

Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. med. F. Niedobitek

BEITRAG ZUR ÄTIOLOGIE, PATHOGENESE
UND PATHOGNOMONISCHEN WERTIGKEIT SOGENANNTER
PULMONALER HYALINER MEMBRANEN (PHM)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Stefan Kette

aus Hirschberg

1976

Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum
Westend der Freien Universität Berlin
Geschäftsf.Direktor: Prof.Dr.med.F.Niedobitek

BEITRAG ZUR ÄTIOLOGIE, PATHOGENESE
UND PATHOGNOMONISCHEN WERTIGKEIT SOGENANNTER
PULMONALER HYALINER MEMBRANEN (PHM)



Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde am
Medizinischen Fachbereich der Freien Universität
Berlin

vorgelegt
von
Stefan Kette
aus Hirschberg

Referent: Prof.Dr.Fred Niedobitek

Korreferent: Prof.Dr.Claus Jürgen Lüders



Gedruckt mit Genehmigung des Medizinischen Fachbereichs der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 6.Mai 1976

Gliederung

1. Einleitung
2. Problematik der PHM
 - 2.1 PHM beim Neugeborenen
 - 2.2 PHM beim Erwachsenen
3. Material und Methode
 - 3.1 Bearbeitung des lichtmikroskopischen Untersuchungsgutes
 - 3.2 Kriterien der histomorphologischen Analyse
 - 3.2.1 Disseminierte intravaskuläre Gerinnsel (DIG)
 - 3.2.2 Pulmonale hyaline Membranen (PHM)
 - 3.2.3 Andere pulmonale Dyshoriezeichen
 - 3.3 Kriterien der retrospektiven Verlaufsanalyse
 - 3.3.1 Schockparameter
 - 3.3.2 Beatmungsparameter
 - 3.4 Statistische Methodik
4. Ergebnisse
 - 4.1 Pathologische Anatomie
 - 4.1.1 PHM
 - 4.1.2 Andere pulmonale Dyshoriezeichen
 - 4.1.3 DIG
 - 4.1.4 Sekundäre Lungenveränderungen unter der Therapie
 - 4.1.5 Schockzeichen an anderen Organen
 - 4.1.6 Wertigkeit der Lungeninsuffizienz im Rahmen der postmortal eruierten Todesursache
 - 4.2 Klinik
 - 4.2.1 Ausgangslage des erkrankten Organismus
 - 4.2.2 Akutes Krankheitsereignis (Hauptleiden)
 - 4.2.3 Krankheitsverlauf unter der Therapie und interkurrente Komplikationen
 - 4.3 Klinisch-pathologische Korrelationen
 - 4.3.1 PHM im Zusammenhang mit der Art der Schädigungsfaktoren



Digitized by the Internet Archive
in 2026

4.32 Zeitfaktor der Schädigungsmechanismen

5. Diskussion

5.1 Vorkommen der PHM

5.2 PHM und Hauptleiden

5.3 PHM, DIG und Schock

5.4 Bedeutung der Lungenendstrombahn

5.5 Pathomechanismen der Schädigung des Alveolarseptums im Rahmen der verschiedenen Hauptleiden

5.6 Schädigung des Alveolarseptums im Zusammenhang mit der künstlichen Beatmung mit hochkonzentriertem Sauerstoff

5.7 Allgemeinpathologische Betrachtung der Schädigung des Alveolarseptums

5.8 Die pathognomonische Wertigkeit der PHM

6. Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlußfolgerungen

7. Schrifttum

1. Einleitung

Die beim Atemnotsyndrom des Neugeborenen beobachteten PHM werden mit zunehmender Häufigkeit auch in den Lungen Erwachsener bei den verschiedensten Grundleiden gefunden. In der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich um Patienten, die nach erfolgreicher Wiederherstellung der Vitalfunktionen einer akut eintretenden, letztlich therapieresistenten Lungeninsuffizienz erliegen.

Mit zunehmendem Fortschritt in der Behandlung des posttraumatischen und postoperativen Nieren- und Kreislaufversagens steigt der Anteil der respiratorischen Insuffizienz an den Todesursachen und macht so die Bedeutung der Lunge als limitierender Faktor sichtbar. Nach RODEWALD u. Mitarb. (1972) ist die postoperative Ateminsuffizienz in etwa 30 % Ursache letaler Ausgänge. CLOWES (1973) fand unter 8000 Patienten bei 59 % der postoperativen Todesfälle eine respiratorische Insuffizienz verantwortlich oder mitbeteiligt. War der Verlauf durch ein Trauma oder septische Prozesse kompliziert, stieg dieser Prozentsatz auf 70 % an.

Bei Patienten im Schock ist die respiratorische Insuffizienz zur häufigsten Früh- und Spättodesursache geworden. Die unter dem Begriff der Schocklunge subsumierten morphologischen und funktionellen Veränderungen können durch eine Vielzahl von Faktoren extra- und/oder intrapulmonaler Genese ausgelöst werden, für die sich die Lunge aufgrund ihrer anatomischen und funktionellen Besonderheiten als Erfolgsorgan geradezu anbietet.

Obwohl es sich in der pathologisch-anatomischen Routinediagnostik eingebürgert hat, den schon lichtmikroskopisch eindeutig zu identifizierenden Befund der PHM als morphologisches Substrat insbesondere der sogenannten Schock-

lung aufzufassen, ist man sich über die Ätiologie und Pathogenese der PHM einerseits und über die Aussagekraft bezüglich der Art und des Ausmaßes der Lungenschädigung andererseits nur in Teilaspekten einig. Dies ist angesichts der enormen Entwicklung der Intensivmedizin und der damit verknüpften Komplexität krankheits- und therapiebedingter Schädigungsfaktoren verständlich.

Auf dem Hintergrund dieser Tatsachen schien es uns erneut wichtig, die Fälle mit PHM eines unausgewählten Sektionsgutes herauszusuchen, um in einer retrospektiven Analyse der Grundleiden und Krankheitsverläufe gemeinsame Pathomechanismen aufzuspüren, die die Entstehung und Bedeutung der PHM erhellen könnten.

Anhand der Morphoanalyse der PHM sollte überprüft werden, ob der Grad des PHM-Befalls und das Stadium der humoralen bzw. geweblichen Resorption der PHM Auskunft über die Art, Intensität und Dauer der Einwirkung der pulmonalen Noxe geben kann.

2. Problematik der PHM

2.1 PHM beim Neugeborenen

In einer umfassenden Bearbeitung des Schrifttums (TRAN-DINH-DE und ANDERSON, 1953) wird die Erstbeschreibung der PHM auf das Jahr 1903 zurückdatiert. Neben vernix caseosa sah HOCHHEIM sonderbare Membranbildungen in den Lungen von Neugeborenen. Bis etwa 1950 bestanden bei den zahlreichen Untersuchern (PIPER u. KLEPPE, 1958) keine Zweifel, daß es sich bei diesen intraalveolären Wandablagerungen um aspirierte Fruchtwasserbestandteile handelte; man nannte sie deswegen auch "Vernixmembranen".

Eine vergleichende Untersuchung von Neugeborenen und Totgeborenen (MILLER u. HAMILTON, 1949) gab den Anstoß zu der Hypothese der endogenen Entstehung der PHM; man fand nämlich in den Lungen beider Untersuchungsgruppen Alveolarepithelnekrosen und in denen der Totgeborenen

granuläres Material, das sich färberisch ähnlich den membranösen Gebilden in den Lungen der Neugeborenen verhielt.

Eine immunfluoreszenz-optische Analyse mit markierten Antisera und elektronenmikroskopische Untersuchungen (GITLIN u. CRAIG, 1956; van BREEMEN et al., 1957) erbrachten den endgültigen Nachweis des Plasmaproteingehalts der PHM.

Durch diese Arbeiten wurde eine kaum mehr überschaubare Forschungstätigkeit ausgelöst (KEUTH, 1965, 1970; WEISSER, 1970; BLEYL, 1971), die in klinischen, pathologischen und tierexperimentellen Studien, insbesondere den kausalgenetischen Faktoren galt.

Im Schnittpunkt der wichtigsten Einzelerkenntnisse über den Mangel an sogenannten Antiatelektasefaktor (AVERY u. MEAD, 1959) und Mangel an fibrinolytischer Aktivität (AMBRUS et al., 1963; LIEBERMANN, 1963), über die Unreife und die gesteigerte Suszeptibilität der fetalen Lungenstrukturen (REYNOLDS et al., 1965), über die pulmonale Hypoperfusion (CHU et al., 1965) sowie die Hypoxie und Azidose im Rahmen des sogenannten asphyktischen Schocks (DAWES et al., 1964; GRUENWALD, 1955) fanden sich immer wieder Anzeichen der Schädigung der sogenannten Blut-Luft-Schranke im Sinne einer erhöhten Permeabilität mit Extravasation von Blutbestandteilen, Alveolarkollaps und degenerativen Veränderungen der Zellen, die die Lungenfunktion garantieren, nämlich der Alveolarepithelien und Kapillarendothelien (SCHULZ, 1959; GIESEKING, 1971).

2.2 PHM beim Erwachsenen

PHM beim Erwachsenen wurden erstmals 1919 von LE COUNT und WOLBACH im Detail beschrieben (zit.n.LANCET, Editorial, 1962). Die Patienten waren während der damaligen Grippeepidemie an Viruspneumonie verstorben.

Kurz nach dem Ersten Weltkrieg wurde in einigen Arbeiten über Kampfgas-, insbesondere Phosgenvergiftungen (ADELHEIM, 1922, 1923; GROILL, 1921), die bis heute in der Arbeitsmedizin ihre Bedeutung behalten haben (DILLER et al., 1969), von Quellungssäumen der Alveolarwände gesprochen.

Tier- und Humanexperimente der Flug-, später der Raumfahrtmedizin mit unphysiologischen Sauerstoff- und Kohlendioxydkonzentrationen bzw.- drucken in der Einatemungsluft (in einem Fall mit unbeabsichtigter Todesfolge von fünf Versuchspersonen, HAYMAKER u. DAVISON, 1950) erzeugten u.a. Quellungsnekrosen der Alveolarwand (PICHOTKA, 1941), PHM (MEESSEN, 1947; KLOOS et al., 1958), Kapillarendothelnekrosen und intravasale Mikrothromben (KAPANCI et al., 1969; KAPLAN et al., 1969).

Über das Auftreten von PHM nach Röntgenbestrahlung des Thorax wurde seit 1940 berichtet (WARREN u. GATES, 1940; JENNINGS u. ARDEN, 1961; ADAMSON et al., 1970).

Im Rahmen von immunpathologischen Erkrankungen finden Lungenaffektionen mit dem morphologischen Substrat u.a. der PHM immer häufiger Beachtung (WEBER, 1953; Fricsay-v.TELBICZ, 1956; LAPP u. MALECH, 1958; LUSTOK u. KUZMA, 1956; MOOLTEN, 1962; UEHLINGER, 1973).

Mit dem Auffinden von PHM bei der sogenannten Busulfanlunge (KOLARZ et al., 1970) und der sogenannten Bleomycinlunge (BEDROSSIAN et al., 1973; RUDDERS u.

HENSLEY, 1973) wurde kürzlich das Spektrum lungenschädigender Faktoren erweitert (WHITCOMB, 1973).

Durch das Aufkommen intensiver lebenserhaltender Behandlungsmethoden bei den verschiedenen Formen des protrahierten Schocks, bei akuter Pankreatitis (RANSON et al., 1973), nach schweren Operationen mit Komplikationen, u.a. nach Herzoperationen mit Herzlungenmaschine, nach Intoxikationen und im Terminalstadium konsumierender Erkrankungen konnte der Befund der PHM häufiger und massiver beobachtet werden (CAPERS, 1961 ; MASSHOFF, 1963; MARTIN et al. 1968, 1969; ORELL, 1971; LASCH et al., 1971; MITTERMAYER et al., 1970, 1973 a; JANSEN, 1972).

Dieses Phänomen wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß sich Ablauf und Gestalt des Schocksyndroms in den letzten zwei Jahrzehnten stark gewandelt haben (MITTERMAYER et al., 1973 b; SANDRITTER, 1973; HARDAWAY, 1973 a,b).

Die Erfahrungen der Notfallmedizin im Zweiten Weltkrieg führten zur Kreislaufwiederbelebung durch Volumensubstitution; im Koreakrieg wurde das Problem des akuten Nierenversagens erkannt und in den darauffolgenden Jahren die Dialyseverfahren entwickelt.

Der Vietnamkrieg präsentierte die sogenannte Schocklunge (National Academy of Sciences - National Research Council, 1968) und führte zur immer breiteren Anwendung der künstlichen Beatmung mit Respiratoren (NASH et al., 1968; NORTHWAY et al., 1967; SOLOWAY et al., 1968; ASHBAUGH et al., 1967, 1969, 1972; PONTOPPIDAN et al., 1965, 1968; SAFAR et al., 1972; WIEMERS u. SCHOLLER, 1973) und neuerdings zur akkzessorischen extrakorporalen Oxygenation (HILL et al., 1972).

Die Intensivmedizin und die Pathologische Anatomie müssen sich heute mit der akuten Lungeninsuffizienz als

Krankheitsbild auseinanderzusetzen, das im Zuge einer Verlängerung der Überlebenszeit des Patienten nach einem Schockzustand (MITTERMAYER et al., 1973) durch jetzt wirksam werdende Folgeerscheinungen des Grundleidens, die sich in Phänomenen wie "blood cell trapping" (ERDÖS u. JOHNSON, 1973), "wash out acidosis" (MOORE, 1973) und "wash out of accumulated metabolites" (STROMBERG u. WIEDERHIELM, 1973) bemerkbar machen und durch weitgehend noch nicht bekannte schädigende Einflüsse der Therapie wie Überinfusion, Massentransfusion, Respiratorbeatmung mit der Gefahr der Hyper- und Hypoxie u.a. entstanden ist (MOORE et al., 1969; ABRAMS et al., 1973; WINTER u. SMITH, 1972; WIEMERS u. SCHOLLER, 1973; SUGERMAN et al., 1970).

Von den iatrogenen Schädigungsfaktoren erfuhr bisher die pulmonale Toxizität des Sauerstoffs die größte Aufmerksamkeit, da auf diesem Gebiet die gründlichste Vorarbeit geleistet worden ist (Zusammenstellung des Schrifttums bei WINTER u. SMITH, 1973).

Die angesammelten Ergebnisse aus Tierversuchen (KISTLER et al., 1967; KAPANCI et al., 1969; KAPLAN et al., 1969), retrospektiven und prospektiven Studien beim Menschen (NASH et al., 1967; BARBER et al., 1970; SINGER et al., 1970) machen eine Schädigung der Lunge durch reinen Sauerstoff im atmosphärischen Druckbereich sehr wahrscheinlich.

Definitive Aussagen über die Beziehung von Ursache und Wirkung diesbezüglich beim intensivtherapierten Patienten sind unserer Kenntnis nach bisher nicht gemacht worden.

2.3 Derzeitige pathophysiologische Vorstellungen

Aufgrund der Verfeinerung klinischer, laborchemischer und morphologischer Untersuchungsmethoden gelang es in den letzten Jahren, Querverbindungen zwischen folgenden pathophysiologischen Konzepten aufzuspüren und ihre Bedeutung für die Läsion der Organe insbesondere der Lunge herauszuarbeiten (BRENDDEL u.HABERLAND, 1972; HABERLAND u.LEWIS, 1973):

1. zwischen der "inadäquaten kapillären Perfusion" im Schock mit Stase, Hypoxie und Azidose (MC KAY, 1965; HARDAWAY, 1966) und der disseminierten intravaskulären Gerinnung bzw. Verbrauchskoagulopathie als Ausdruck der gestörten "Eukoagulabilität", die in einem dynamischen Gleichgewicht zwischen Aufbau und Verbrauch von Gerinnungskomponenten im Blutgefäßsystem aufrecht erhalten wird (LASCH et al. 1961, 1971) ,
2. zwischen der disseminierten intravaskulären Gerinnung^{und}/verschiedener proteolytischer Enzymsysteme (Plasmin-, Kinin- und Komplementsystem, die alle über den Faktor XII syn.Hagemannfaktor aktiviert werden, welcher bekanntlich den endogenen Gerinnungsprozeß nach Kontakt mit Fremdoberflächen i.w.S. einleitet (LÜSCHER u.PFUELLER, 1971)) und
3. zwischen den unter 1. und 2. genannten Pathomechanismen und der Freisetzung von sogenannten u.a. ödemerzeugenden Mediatoren (Histamin, Serotonin, Prostaglandin) aus Blut- und Gewebszellen u.a. den Mastzellen, die sich im interstitiellen Lungengewebe in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Kapillaren, Bronchiolen und Alveolarwänden finden (ERDÖS u.JOHNSON, 1973).

Auf dem Boden dieser erweiterten Anschauungsweisen muß u.a. die synoptische Hypothese von BLEYL u. Mitarbeitern (1969, 1970 a,b, 1971 b,c, 1973) zur Entstehung der PHM beim Neugeborenen und Erwachsenen gesehen werden. Überraschenderweise erwies sich das morphologische Bild der Lungenschädigung in beiden Altersgruppen als identisch; Vasokonstriktion und -kon-
gestion, interstitielles Ödem und interstitielle Mes-
enchymaktivierung, Lymphangiektasie, Epithelnekrose, Atelektasen, disseminierte intravasale Gerinnsel (DIG) in der terminalen Strombahn der Lunge und/oder anderer Organe und Ausbildung von PHM (BLEYL, 1971 a).

PHM und DIG werden als Ausdruck einer generalisierten plasmatischen Hyperkoagulabilität verstanden. Beim Neugeborenen ist die ubiquitäre Aktivierung der Gerinnung mit intra- und extravasaler Polymerisation von Fibrinmonomeren Folge einer intrauterin durch unspezifische Gewebshypoxie und -azidose eingeleiteten generalisierten Mikrozirkulationsstörung, beim Erwachsenen Folge jeder Form von Hypozirkulation und verschiedener prokoagulatorischer und kapillartoxischer Substanzen endo- oder exogener Herkunft wie partikulare oder kolloidale Substanzen, thromboplastische Aktivitäten, proteolytische Enzyme, bakterielle Endotoxine, zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe u.a. (BLEYL, 1971 a).

Die Untersuchung zur Entstehung der Atelektasen beim Atemnotsyndrom des Neugeborenen hatte zu der Theorie des angeborenen Antiatalektasefaktormangels (AVERY u. MEAD, 1959; CLEMENTS, 1965; AVERY u. SAID, 1965; REYNOLDS et al. 1968) geführt. Das Zustandekommen der PHM erklärte man sich mit der in einer kollabierten Alveole enorm gesteigerten Oberflächenspannung und der damit verbundenen Sogwirkung auf die Kapillaren, wodurch es zu einer Exsudation in das Al-

veolarlumen kommt (BENZER et al., 1969).

Surfactantbestimmungen in den Lungen von Tieren mit einem hypovolämischen Schock (HENRY, 1968) sowie Untersuchungen von SAID u. Mitarbeitern (1963, 1965), TAYLOR und ABRAMS (1964, 1966) über die wechselseitig hemmende Wirkung von Blutbestandteilen und oberflächenaktiver Substanz festigten die Ansicht, daß die generalisierte Mikrozirkulationsstörung und Hyperkoagulabilität über eine pulmonale Hypoperfusion, eine Extravasation von fibrinmonomerhaltigem Plasma und Erythrozyten nicht nur zur Inaktivierung vorhandener Surfactantaktivitäten, sondern über Azidose und Substratmangel mit nachfolgender Nekrose des alveolären Epithels auch zur Blockade der intrazellulären Synthetisierung des Surfactant führen (BLEYL, 1971 a).

Im Mittelpunkt der geschilderten Lungenveränderungen finden sich Mikrozirkulationsstörung und Dyshorie mit gesteigerter Kapillarpermeabilität (DOERR, 1970), die durch zirkulierende Substanzen, letztlich durch Freisetzung sogenannter Mediatoren bewirkt werden. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang Histamin, Serotonin, Bradykinin, Prostaglandin, Komplement (ERDÖS u. JOHNSON, 1973), "slow reacting substance" (STRANDBERG, 1971), Fett und Fettsäuren (ZIMMERMANN et al., 1973) und eine "niedermolekulare Substanz aus septischem Tier- oder Menschenblut, wahrscheinlich Peptide" (CLOWES et al., 1972, 1973).

Beim Vergleich mit neueren pathophysiologischen Konzepten der örtlichen Blutstillung (VINAZZER, 1972), der Wundheilung (HERNANDEZ-RICHTER u. STRUCK, 1970) und der lokalen Entzündung (LINDNER, 1966) ist eine prinzipielle Ähnlichkeit der Reaktionsabläufe nicht zu übersehen (RATNOFF, 1971). Betrachtet man die Lunge als Erfolgsorgan zirkulierender und/oder lokaler Schädigungsmechanismen, dann erscheinen folgende

anatomisch-funktionellen Besonderheiten dieses Organs besonders beachtenswert:

1. Das funktionstragende Parenchym wird durch eine streckenweise nur etwa $100\mu\text{m}$ dicke Membran gebildet (TEPLITZ, 1968) und stellt damit eine etwa 120 m^2 große, nach innen gestülpte Körperoberfläche dar (v. HAYEK, 1970), die bei Versagen der Abwehrmechanismen der oberen Luftwege direkt den Umwelteinflüssen ausgesetzt ist.
2. Das Lungengefäßbett ist das einzige Kapillarsystem des Körpers, das nahezu das gesamte Blut und die Lymphe nach der Zirkulation durch den Körper filtern muß (LONG et al., 1968; BROWN u. WILLOUGHBY, 1973). Auf Hypoxie und Azidose reagiert es in Bruchteilen von Sekunden mit einer Vasokonstriktion (NUNN, 1969; STROMBERG u. WIEDERHIELM, 1973; CROPP, 1965).
3. Die Lunge hat neben der Funktion des Gasaustausches möglicherweise eine Klärfunktion für zirkulierende vasotrope und prokoagulatorische Substanzen durch ein selbständiges pulmonales Enzymsystem (HABERMANN et al., 1970; ERDÖS u. JOHNSON, 1973; ASTRUP, 1973).

3. Material und Methode

3.1 Bearbeitung des lichtmikroskopischen Untersuchungsgutes

Die in den Jahren 1971/72 im Pathologischen Institut des Klinikum Westend der FU Berlin routinemäßig angefertigten, formolfixierten, in Paraffin eingebetteten und überwiegend mit H.E. gefärbten, etwa 4μ dicken Schnittpräparate aus den Lungen Verstorbener im Alter von 6-85 Jahren wurden licht-

mikroskopisch auf das Vorkommen von pulmonalen hyalinen Membranen (PHM) untersucht.

Klinische Daten waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt.

Alle Fälle mit sicheren PHM und solche mit Verdacht auf PHM wurden weiter mit sogenannten Fibrinfärbungen bearbeitet (PAS, Trichromfärbung nach MASSON-GOLDNER, Fibrinfärbung nach LADEWIG und nach WEIGERT).

Die gewünschte Anzahl von 100 PHM-positiven Fällen fand sich nach mikroskopischer Untersuchung der Lungenschnittpräparate von 1466 Obduktionsfällen des unausgewählten Sektionsgutes (6,8 %). Pro Fall waren durchschnittlich vier Präparate aus überwiegend nicht näher bezeichneten Bezirken der Lungen vorhanden. Gemäß der in unserem Institut gehandhabten Entnahme von Lungengewebsproben, durften wir annehmen, daß es sich dabei um je eine Gewebsprobe aus den vier großen Lungenlappen handelte.

Bei allen PHM-positiven Fällen durchmusterten wir Herzmuskel, Niere, Leber und Milz an PAS-gefärbten Schnittpräparaten auf das Vorkommen von disseminierten intravaskulären Gerinnseln.

3.2 Kriterien der histomorphologischen Analyse

3.21 Disseminierte intravaskuläre Gerinnsel (DIG)

Die Mikrothromben wurden nach den Kriterien von HARMS und LEHMANN (1969) ermittelt:

1. Fibrinreiche Gerinnsel (s. Abb. 1a):

"Hyaline Thromben" der älteren Nomenklatur; sie besitzen oft im wesentlichen parallel zueinander angeordnete Fibrinfasern, liegen bevorzugt in Richtung des Blutstromes, obturieren die Gefäß-

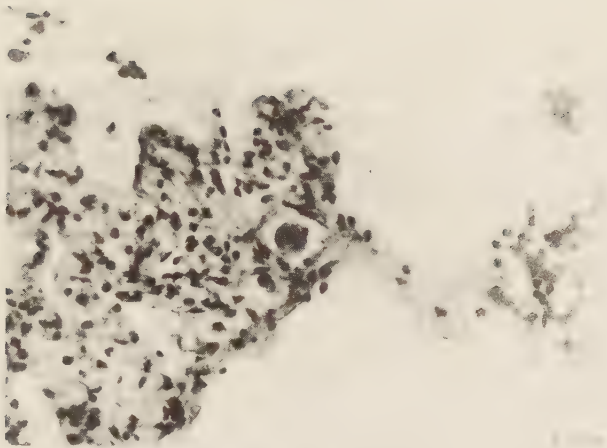


Abb.1a: Fibrinreicher Thrombus in der Kapillare eines Alveolarseptums mit Gefäßkongestion, interstitieller Mesenchymaktivierung und Alveolarkollaps (Mikroatelektase). Sektions-Nr.473/71, männl., 6 Jahre, Fallot'sche Tetralogie, Totalkorrektur mit extrakorporalem Kreislauf, zweimal reoperiert wegen Blutung, Überlebenszeit 40 Stunden, künstliche Beatmung 40 Stunden mit inspiratorischer Sauerstoffkonzentration von 60-100% PAS (Obj.25x)

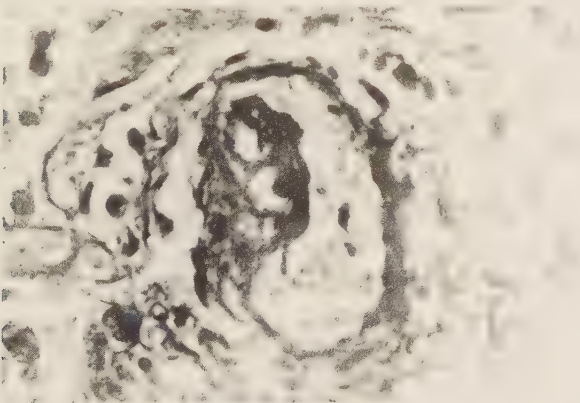


Abb.1b: Organisierter Mikrothrombus in präkapillärem Lungengefäß mit Wandinkorporation, Endothelialisierung und Kapillarisation. Sektions-Nr.881/72. weibl., 27 Jahre, traumatisch-hämorrhagischer Schock. Überlebenszeit unter Intensivtherapie 18 Tage, künstliche Beatmung 18 Tage mit inspiratorischer Sauerstoffkonzentration von 60-100%.PAS (Obj.40x)

lichtung, "reiten" gelegentlich auf kleinen Gefäßgabelungen und sind meist wesentlich kompakter strukturiert als die agonalen und postmortalen Gerinnsel, bei der PAS-Färbung zeigen sie eine intensiv rote Farbe.

2. Thrombozytenreiche Mikrothromben:

Sie geben sich durch ein mehr granuläres Aussehen zu erkennen. Andere Mikrothromben enthalten neben Fibrin und Thrombozyten zusätzlich auch weiße und rote Blutkörperchen.

3. Fibrinkügelchen:

Eine besondere Variante stellen runde oder ovale, scharf begrenzte Kügelchen dar ("globules" nach HARDAWAY, 1966), die einen Durchmesser von $30-100\mu$ und darüber aufweisen können. Die kleineren Kügelchen sind färberisch stark fibrin-positiv und überwiegend homogen, die größeren zeigen gelegentlich eine geringere positive Fibrinreaktion und lassen mitunter eine blasige oder radiäre Struktur erkennen.

4. Sonstige Mikrothromben:

Schließlich sind erythrozytäre Mikrothromben (HARDAWAY, 1966) anzuführen. Diese wurden allerdings nicht ausgewertet, da ihre Abgrenzung gegenüber postmortal entstandenen Kruorgerinnseln, besonders in angestauten Gefäßen, uns nicht mit genügender Sicherheit möglich erschien.

Die verschiedenen Formen der Mikrothromben können gleichzeitig vorkommen.

Aufschlüsse über das Alter der Mikrothromben versprachen wir uns aus Kriterien, die BENEKE und SCHMITT (1971) angegeben haben:

1. Wenige Stunden bis 48 Stunden:

Homogenisierung und lakunäre Lysis durch Leu-

kozyten,

2. 48 Stunden bis 5 Tage:

Wandinkorporation und Endothelialisierung der Thrombusoberfläche dort, wo sie an das noch offene Blutgefäßlumen grenzt,

3. 5 Tage bis Wochen:

Bindegewebige Organisation durch Fibroblasten- und Fibrozyteneinwucherung sowie Kapillareinsprossung (s.Abb.1b)

Zur semiquantitativen Beurteilung der Mikrothromben erwies sich eine Graduierung von + bis +++ als zweckmäßig. Bei einer geringgradigen Mikrothrombose (+) waren 1-5 Mikrothromben, bei einer mäßig starken (++) 6-10 und bei einer starken Mikrothrombose (+++) mehr als 10 Mikrothromben feststellbar.

3.22 Pulmonale hyaline Membranen (PHM)

Die PHM wurden bei der ersten Screening-Untersuchung wie auch in der routinemäßigen lichtmikroskopischen Untersuchung teils aufgrund ihrer starken Eosinophilie und teils aufgrund ihrer Struktur diagnostiziert. Oft sind sie nicht hyalin, in dem Sinn, daß das abgelagerte Material strukturlos, transparent oder glasig erscheint, sie bestehen dann aus granulärem oder fibrillärem, intensiv eosinophilem Material, mit unterschiedlich zusammengesetzten Einschlüssen von desquamierten Alveolarepithelien und Makrophagen, pyknotischen oder fragmentierten Kernen; manche sind locker strukturiert, manche bestehen aus groben Strängen oder erscheinen laminiert.

In der Beurteilung der PHM folgten wir den Kriterien von BLEYL und Mitarb. (1971c):

1. Intensive Darstellung mit der PAS Reaktion ohne Rücksicht darauf, ob die sogenannten Fibrinfärbemethoden am gleichen Material den für Fibrin typischen Färbefeffekt erkennen ließen,
2. membranartig kompakte oder grobschollige Kondensation der intraalveolären und bronchiolären Präzipitate (feinfädige Fibrinnetze, wie sie für die fibrinöse Pneumonie charakteristisch sind, wurden als negativ angesehen),
3. dichte Ablagerung der Membranen an die Alveolar- oder Bronchialwand zumindest an einer Stelle;
4. Nachweis von mindestens zwei typischen hyalinen Membranen pro Lungengewebsprobe.

Zur semiquantitativen Beurteilung der PHM wählten wir eine Graduierung von + bis +++, wobei geringgradiges Vorkommen (+) einem vereinzelt Vorkommen, mindestens aber zwei typischen PHM entspricht, mäßig ausgeprägtes Vorkommen (++) bei Befall der Hälfte des untersuchten Lungengewebes diagnostiziert wurde und starkes Vorkommen (+++) bei Befall nahezu des gesamten Lungengewebes.

Die qualitative Betrachtung der Morphologie der PHM basiert auf den allgemeinpathologischen Gesetzmäßigkeiten der Exsudation, Resorption und Organisation, die auch gewisse Rückschlüsse auf das Alter der PHM erlauben. Bei der Einteilung der Stadien der PHM orientierten wir uns an Beschreibungen von LAPP und MALECH (1958), HILL (1970), ORELL (1971)

und MACHA und MASSHOFF (1972). Die Zuordnung der PHM zu den Stadien I (exsudatives Stadium entspricht wenige Stunden bis zwei Tage alten PHM), II (proliferatives Stadium entspricht 48 Stunden bis 7 Tage alten PHM) und III (Narbenstadium entspricht einer bis mehrere Wochen alten PHM) erfolgte anhand folgender Kriterien:

1. Welche Formationen haben die PHM?
 - a) bandartig, homogen, schmal
 - b) bandartig, homogen, dick
 - c) bandartig, laminär-fibrillär
 - d) fragmentiert, homogen
 - e) fragmentiert, fibrillär
 - f) fragmentiert, epithelialisiert
2. Welche Beziehungen bestehen zwischen den PHM und den Alveolarepten?
 - a) überwiegend lückenlos haftend ohne Zell- bzw. Zellfragmentgehalt
 - b) überwiegend lückenlos haftend mit Zell- und/oder Zellfragmentgehalt
 - c) partiell abgelöst
 - d) vollständig abgelöst
3. Welche zellulären und geweblichen Anzeichen einer Reizantwort des Alveolareptums sind feststellbar?
 - a) mondhofartige Lysis der PHM durch einzelne Granulozyten
 - b) Alveolarmakrophagozytose
 - c) interstitielle Mesenchymaktivierung mit Histiozytenwanderung in die PHM und dort stattfindende lakunäre Resorption
 - d) Wandinkorporation der PHM mit Fibroblasten- und Fibrozyteneinwucherung
 - e) fast vollständige oder vollständige gewebliche Organisation der PHM unter fibrotischem Ersatz der Alveolarstruktur mit konzentrischer Alveolarlumenobstruktion

Wegen des gleichzeitigen Vorkommens verschiedener Stadien der PHM in den Lungen eines Patienten wurden bei der qualitativen Beurteilung der PHM das überwiegend vorkommende und das fortgeschrittenste Stadium angegeben. Für die klinisch-pathologischen Korrelationen wählten wir das fortgeschrittenste PHM-Stadium, da es dem gesamten Krankheitsverlauf am ehesten gerecht wird.

Darüber hinaus wurde vermerkt, ob die PHM eines Falls überwiegend einem oder zwei und drei Stadien zuzuordnen sind.

Eine Differenzierung der Lokalisation der PHM im distalen Abschnitt der Luftwege wurde nicht vorgenommen, da eine Unterscheidung von Sacculi und Ductus alveolares sowie der terminalen Bronchioli nur bei Lungen möglich ist, die auf dem Luftweg fixiert worden sind oder wenn die Gewebsschnitte mit Elastica gefärbt werden (ORELL, 1971).

Zur Abklärung der Frage, ob die uns zur Verfügung stehenden Lungenschnittpräparate den PHM-Befund einer Lunge repräsentieren, wurden in 14 Obduktionsfällen, bei denen klinisch und makroskopisch der Verdacht auf PHM bestand, aus allen Lungenlappen insgesamt 14 Gewebssproben entnommen, formfixiert und mit PAS gefärbt. Die genaue Lokalisation der Gewebssentnahme ist aus der Tabelle 5 ersichtlich.

3.23 Andere pulmonale Dyshoriezeichen

Als weitere Zeichen der Schädigung des Alveolarseptums wurden folgende morphologische Begleitveränderungen registriert, die zum Teil schon in den obigen Einteilungen enthalten sind:

Gefäßkongestion, perivaskuläres und interstitielles Ödem, interstitielle Mesenchymaktivierung, Lymphangiektasie, intraalveoläres Ödem, Erythrozytendiapedese, intraalveoläre Hämorrhagie, Mikroatelektasen, zystoide Dilatation von terminalen Luftwegsabschnitten, Pseudosepten, Alveolarwandzelldesquamation und -proliferation sowie Alveolarmakrophagozytose.

Vom Zeitpunkt der Feststellung des Todes bis zur Sektion vergingen im Durchschnitt 2-3 Tage. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß aufgrund von Transportschwierigkeiten innerhalb unseres Klinikgeländes das Abstellen von Leichen in ungekühlten Räumen über mehrere Stunden keine Seltenheit ist.

Die Folge dieses Tatbestandes ist eine oft weit fortgeschrittene Autolyse, so daß auch insbesondere über die intravitale Nekrose von funktionstragenden Zellen keine Aussagen gemacht werden können.

3.3 Kriterien der retrospektiven Verlaufsanalyse

Nach Abschluß der histomorphologischen Untersuchungen wurden die Obduktionsberichte und Krankenakten, überwiegend Intensivprotokolle, ausgewertet.⁺

In Anlehnung an MOORE und Mitarb.(1969), BREDENBERG und Mitarb.(1969), SAFAR und Mitarb.(1972) und AHNEFELD (1973) entwickelten wir eine Merkmalsliste (s.Tab.1), die geeignet erschien, aus

⁺Für die Einsichtnahme in die Krankenakten danken wir Frau Prof.Dr.K.Ibe und Herrn Prof.Dr.E.S.Bücherl.

klinischer und pathologisch-anatomischer Sicht Krankheitsereignisse und -verläufe, insbesondere Schockzustände und deren Verlaufsformen unter Intensivtherapie zu charakterisieren. Sie enthält Angaben über die Ausgangslage des Patienten, die Intensität und Dauer ("Zeitfaktor") der primär und sekundär auftretenden Schädigungsmechanismen (s.Tab.2); besondere Berücksichtigung erfuhren die lungenschädigenden Faktoren.

3.31 Schockparameter

Schock definierten wir pathologisch-anatomisch als Mikrozirkulationsstörung (BLEYL et al., 1971 c), die wechselseitig sich bedingende Störung der Gerinnung ("disseminated intravascular coagulation" nach McKAY, 1965) und der Permeabilität (Dyshorie nach DOERR, 1970) beinhaltet. Pathophysiologisch ist der Schock ein Zustand der "inadäquaten kapillären Perfusion" (HARDAWAY, 1966) mit Stase, Hypoxie, Azidose und Substratmangel in allen Teilkreisläufen (SCHÜTTERLE et al., 1970). Klinischerseits äußert sich der Schock als Insuffizienz von Organen (sogenannte Schockorgane) und von übergeordneten humoralen Systemen, u.a. der Gerinnung und Fibrinolyse (Verbrauchskoagulopathie nach LASCH et al., 1961). Pathomechanismen, die zu Mikrozirkulationsstörungen führen können (s.Tab. 1 unter 5), charakterisieren wir in Anlehnung an McKAY (1965), LASCH und Mitarb.(1971), DEUTSCH und LECHNER (1971) und COLMAN und Mitarb.(1972).

Zur Feststellung des Schweregrads und der Dauer eines Schockzustandes verwendeten wir die in Tabelle 3 aufgeführten klinischen Kriterien (sogenannte Schockparameter), unterteilt nach reversiblen und

Tabelle 1

Merkmalsliste

- 1) Alter
- 2) Geschlecht
- 3) Vor- bzw. Begleiterkrankungen
- 4) Hauptleiden
- 5) Mikrozirkulationsstörungen

akut (im Zusammenhang mit dem Hauptleiden, initialer Schock):

a) Trauma b) Operation c) Hämorrhagie d) exogene Intoxikation e) respiratorische Insuffizienz f) kardiale Insuffizienz g) zerebrale Insuffizienz h) Pankreasnekrose i) Sepsis j) Lungenarterienthrombembolie (LATE) k) extrakorporaler Kreislauf (EKK)

chronisch (im Zusammenhang mit vorbestehender Erkrankung):

a) vorausgegangene Operation b) Urämie c) Bestrahlung d) zytostatische Therapie e) Leberzirrhose f) metastasierendes Carcinom g) maligne systemische Erkrankung h) immunpathologische Erkrankung

- 6) Narkose- bzw. Operationsdauer
- 7) Narkosekomplikationen

a) schwere Hypotension b) Arrhythmien c) Asystolie d) Erbrechen e) Aspiration f) Atemstörungen

- 8) Therapiedauer
- 9) interkurrente Komplikationen

chirurgisch a) Blutung b) Nahtinsuffizienz c) Peritonitis d) Sepsis e) mechanischer Ileus f) Pankreatitis g) thrombembolisches Geschehen h) Reoperation

intensivmedizinisch a) Intubation b) Tracheotomie c) Blutung im Zusammenhang mit a) und b) d) Tracheoesophagealfistel e) Blutaspiration f) Aspiration von Mageninhalt g) Atelektase h) Pneumothorax i) Bronchopneumonie j) Rippenserienfraktur durch Reanimation

- 10) Dauer der künstlichen Beatmung
- 11) Dauer der maximalen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration
- 12) maximale inspiratorische Sauerstoffkonzentration

Tabelle 1 - Fortsetzung

- 13) maximaler inspiratorischer Beatmungsdruck
- 14) Beatmungstyp, -gerät
- 15) Dauer der therapieresistenten arteriellen Hypoxämie
- 16) Ausmaß der pulmonalen Infektion
- 17) Lungengewicht
- 18) Organschädigung unter der Therapie
(klinisch und pathologisch-anatomisch) a)Herz
b)Niere c)ZNS d)Leber e)Milz f)Magen-
schleimhaut
- 19) retrospektiv Schocksyndrom sicher vorhanden
- 20) Dauer des protrahierten irreversiblen Schock-
zustandes
- 21) Konstellation der Ursachen des prämortalen
Schocks
- 22) Störung der Gerinnungskomponenten unter der
Therapie
- 23) Anteil der respiratorischen Insuffizienz an
der Todesursache

Tabelle 2

Ausgewählte Merkmale zur Charakterisierung der Vorschädigung des Organismus sowie der Dauer und Intensität der Schädigungsfaktoren im Rahmen des Hauptleidens und unter der Therapie

1. Ausgangslage

- a) Alter
- b) Vor- bzw. Begleiterkrankungen
- c) präexistente, chronische Mikrozirkulationsstörungen

2. aktuelles Krankheitsgeschehen

- a) Hauptleiden
- b) akute Mikrozirkulationsstörungen (initiales Schockereignis)

3. interkurrentes Krankheitsgeschehen (unter der Therapie)

- a) chirurgische Komplikationen
- b) Reoperationen
- c) intensivmedizinische Komplikationen
- d) Organinsuffizienzen

4. Dauer der Einwirkung der Schädigungsfaktoren ("Zeitfaktor")

- a) Therapiedauer
- b) Dauer der künstlichen Beatmung
- c) Dauer der progressiven therapieresistenten Lungeninsuffizienz
- d) Dauer des protrahierten irreversiblen Schocks

Tabelle 3 Zeichen der reversiblen und irreversiblen Organinsuffizienz (sogenannte Schockparameter)

Organ	reversible Zeichen	irreversible Zeichen
Herz-Kreislauf	akut auftretende Rhythmusstörungen, hypoxische Veränderungen im EKG, mäßig erhöhter zentraler Venendruck (-20cm H ₂ O). Besserung unter Digitalisierung, Ansprechen auf Antiarrhythmika, Restabilisierung nach Reanimation, art. Mitteldrucke um 80 mm Hg, Pulsfrequenzerhöhung, metabolische Azidose. Ansprechen auf Volumentherapie	ausgedehnte Myocardischämie mit stark erhöhtem zentralem Venendruck(>20cm H ₂ O) Rhythmusstörungen nicht medikamentös beherrschbar Reanimation ohne Erfolg, Bradycardie, Asystolie. Art.Mitteldrucke unter 80 mm Hg trotz Sympathikomimetika. Dekompensierte metabolische Azidose. Extreme Zentralisation. Kein Ansprechen auf Volumentherapie
Niere	Oligurie, passagere Serumkreatininerhöhung, hohe Osmolalität des Harns, niedrige Na-Konzentration im Harn. Normalisierung der Harnausscheidung unter Volumentherapie	Oligurie bis Anurie, konstante Serumkreatininerhöhung, niedrige Osmolalität, hohe Na-Konzentration im Harn. Kein Ansprechen auf Volumentherapie, hyperosmolare Lösungen und hochdosierte Lasixgaben
ZNS	motorische Unruhe oder Hyporeflexie u. -dynamie, Verwirrtheit, Trübung des Sensoriums. Besserung unter Volumentherapie.	Adynamie, Sopor, Koma. Schwere Allgemeinveränderungen im EEG. Kein Ansprechen auf Volumentherapie und antiödematöse Maßnahmen.
Lunge	Tachy- und Dyspnoe. Mäßiggradige art. Hypoxämie (bis 50 mm Hg). Geringgradige Erhöhung des inspiratorischen Beatmungsdruckes (bis 20cm H ₂ O) als Zeichen einer geringen Verminderung der Compliance. Besserung unter O ₂ -Insufflation oder maschineller Beatmung mit inspiratorischer O ₂ -Konz.bis 50%. Röntgenologisch:mäßiggradige diffuse, schleierartige Trübung.	keine ausreichende Spontanatmung. Kein Ansprechen auf maschinelle Beatmung, progredient sich verschlechternde art.Hypoxämie (unter 50 mm Hg) trotz steigender inspiratorischer O ₂ -Konz.bis 100%. Hochgradige Erhöhung des inspiratorischen Beatmungsdruckes als Ausdruck einer stark verminderten Compliance. Auch keine Besserung bei Anwendung von positiv endexpiratorischer Druckerhöhung (PEEP). Erhöhung des Atemvolumens. Hyperkapnie (über 80 mm Hg). Röntgenologisch: retikulo-granuläre Verschattung.

irreversiblen, therapieresistenten Insuffizienzerscheinungen der Vitalorgane (Herz-Kreislauf, Niere, Lunge und ZNS).

Wegen der nicht kontinuierlichen Registrierung von Schockparametern in den Krankenakten war es im wesentlichen nur möglich, das initiale Schockereignis zu beurteilen und den Beginn des prämortalen irreversiblen Schockzustandes abzuschätzen. Ein solcher wurde diagnostiziert, wenn Zeichen der irreversiblen Herz-Kreislauf-, Nieren- und/oder Lungeninsuffizienz eingetreten waren.

Aus der klinischen Erfahrung heraus, daß ein Patient, der nach einem Schockereignis trotz intensiver therapeutischer Bemühungen verstirbt, permanent mit Mikrozirkulationsstörungen und deren Folgen zu kämpfen hat und diesen schließlich erliegt (HILL, 1970; BLEYL u. BÜSING, 1971), hielten wir es für gerechtfertigt, die Zeit von der Einlieferung bzw. geplanten Operation bis zum Tod als Anhaltswert für die Dauer des Schocks einschließlich seiner Folgezustände unter der Therapie zu bestimmen; dieses Kriterium nannten wir Therapiedauer.

3.32 Beatmungsparameter

Die auf Intensivstationen meist gebräuchliche kontinuierliche Registrierung der Beatmungsparameter ermöglichte die Bestimmung der Beatmungsdauer, der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ($F_i O_2$), des inspiratorischen Beatmungsdruckes (P_i), des Beatmungstyp (IPPB = intermittent positive pressure breathing; CPPB = continuous positive pressure breathing; PEEP = po-

sitive endexpiratory pressure breathing), des Beatmungsgeräts und der progressiven, therapieresistenten Lungeninsuffizienz. MOORE u. Mitarb.(1969) definierten diese als arterielle Hypoxämie, welche unter maschineller Beatmung mit absolutem Sauerstoff nach Ausschöpfung aller sonstigen beatmungstechnischen Möglichkeiten nicht mehr zu beseitigen ist.

3.4 Statistische Methodik

Ausgewählte Merkmalsgruppen wurden im Punktediagramm einander gegenüber-gestellt und bei auffälligen Häufungen im Vier- bzw. Mehrfelder χ^2 -Test auf Unabhängigkeit überprüft (SACHS, 1972; MITTENECKER, 1963)

4. Ergebnisse

4.1 Pathologische Anatomie

4.11 PHM

4.111 Stadieneinteilung

Die PHM wurden nach Art (humoral - geweblich) und Ausmaß der vom Alveolarseptum ausgehenden Resorptionsveränderungen in zwei Stadien eingeteilt.

I. Exsudatives Stadium (entspricht wenige Stunden bis zwei Tage):

Homogene Membranen, teils wandhaftend, teils abgelöst, lamellär, fragmentiert, Leukozytendurchsetzung, Alveolardeckzellendesquamation und -restitution unter den PHM ("Heilung unter dem Schorf" nach REGELE, 1967) Erythrozytendiapedese, interstitielles und intraalveoläres Ödem (s. Abb. 2, 3, 4)

II. Proliferatives Stadium (entspricht 48 Stunden bis 7 Tage):

Zelluläre und gewebliche Organisation mit lakunärer Resorption der PHM durch Histiozyten, teilweiser Ersatz der PHM durch Einsprossung von Fi-

broblasten und Fibrozyten, alveolarseptale Verbreiterung durch interstitielles Ödem, Lymphangiectasie (s.Abb.5) und interstitielle Mesenchymaktivierung, Proliferation der Alveolarwandzellen (s.Abb.6,7), intraalveoläre Hämorrhagie.

III. Narbenstadium (entspricht 1 bis mehreren Wochen):

Alveolarseptale Fibrose ("Alveolitis obliterans" MOORE et al., 1969), d.h. vollständiger Ersatz der PHM durch konzentrisch geschichtete Bindegewebsformationen, die zu einer bindegewebigen Verbreiterung der Alveolarsepten mit Verödung der Alveolen führen (s.Abb.8,9).

PHM des Stadium I fanden sich bei 45 von insgesamt 100 Fällen; das Stadium II wurde in 39 Fällen gesehen; die alveolarseptale Fibrose, das Stadium III trat in 16 Fällen auf (s.Tab.4).

4.112 Anzahl der PHM-Stadien pro Fall

In 49 Fällen konnten die PHM aller Lungengewebs-schnitte eines Falles einem einzigen Stadium zugeordnet werden und zwar in 45 Fällen dem Stadium I, in 3 Fällen dem Stadium II und in einem Fall dem Stadium III. In allen übrigen Fällen wurden jeweils mehrere Stadien der PHM entdeckt (s.Tab.4).

4.113 Semiquantitativer PHM-Befund

In 8 von insgesamt 100 Fällen wurde ein geringer (+), in 33 Fällen ein mittelgradiger (++) und in 59 Fällen ein ausgedehnter (+++) Befall des Lungenparenchyms mit PHM festgestellt (s.Tab.4).

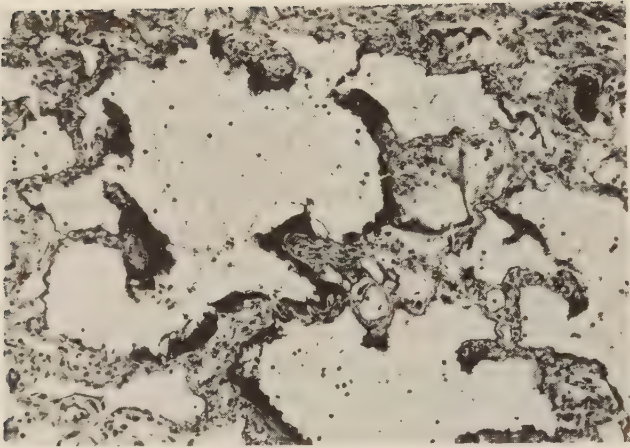


Abb.2: Frische DIG und PHM, membranartige, überwiegend wandhaftende, z.T.grobschollige Fibrinpräzipitate vom Alveolarlumen aufgelockert (PHM-Stadium I). Sektions-Nr.366/71, weibl., 58 Jahre alt. Zustand nach Appendektomie, diffuse Peritonitis, septischer Schock. Überlebenszeit unter der Therapie 6 Tage. Keine Beatmung. PAS (Obj.10x)

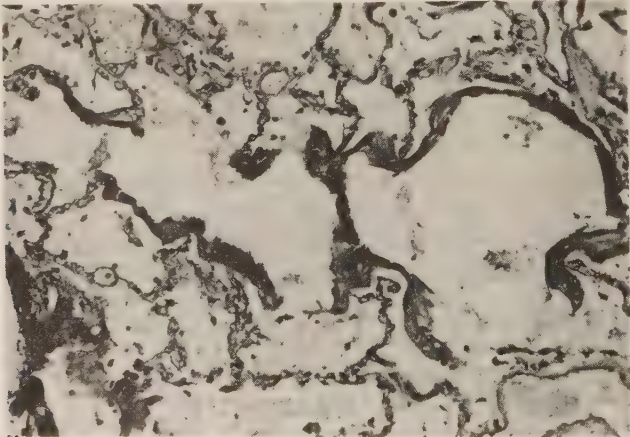


Abb.3: Tapetenartig präzipitierte PHM, überwiegend vom Alveolarseptum abgelöst mit beginnender Wiederherstellung der Alveolarwand (Stadium I). Sektions-Kr. 243/71, männl., 42 Jahre, Leberhirschrose, Ösophagusvarizenblutung, chronische Pankreatitis, Thorakotomie. Überlebenszeit unter der Therapie 13 Tage, Beatmungsdauer 10 Tage, inspiratorische Sauerstoffkonzentration 40-100%. PAS (Obj.10x)

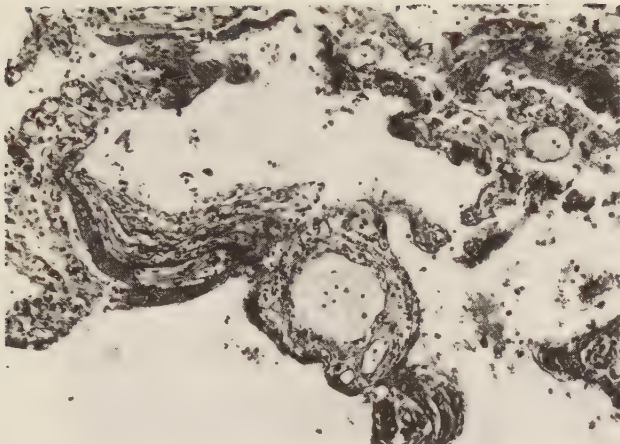


Abb.4: Laminierter PHM mit leukozytärer Lysis. Sektions-Nr.115/71, weibl., 67 Jahre alt, Duodenalulzera, selektive Vagotomie, Pyloroplastik, Sepsis bei infiziertem Cavakatheter. Überlebenszeit unter der Therapie 25 Tage, Beatmungsdauer 2 Tage, inspiratorische Sauerstoffkonzentration 40-100%. PAS (Obj.10x)

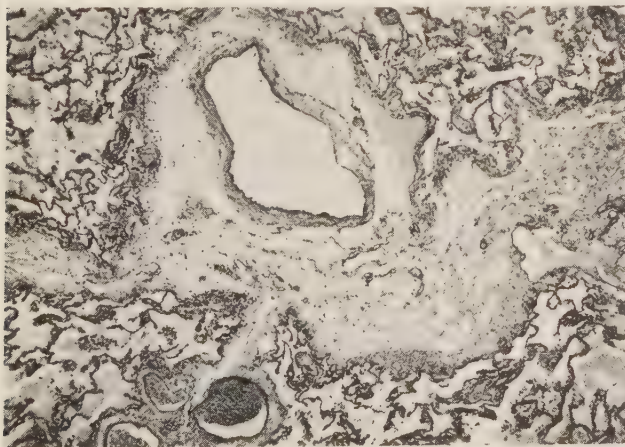


Abb.5: Lymphangiektasie, perivaskuläres Ödem. Sektions-Nr.789/71, weibl.75 Jahre, Magencarcinom, Gastrektomie, Splenektomie, Pankreasresektion, Relaparatomie wegen Nahtinsuffizienz, Peritonitis, postoperative Pankreatitis, septischer Schock. Überlebenszeit unter der Therapie 10 Tage, Beatmungsdauer 7 Tage, inspiratorische Sauerstoffkonzentration 40-100%. PAS (Obj.2,5x)

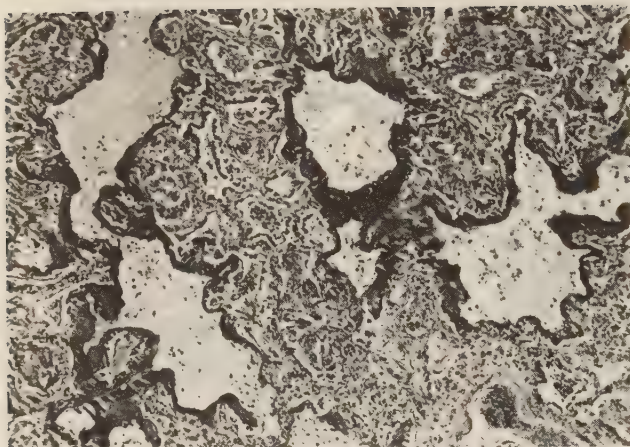


Abb.6: Massiver Alveolarkollaps mit Ausbildung zystoid erweiterter distaler Atemwegsabschnitte, die von kompakten, wandhaftenden PHM ausgekleidet sind. In den kollabierten Alveolen finden sich Ketten und Haufen von Alveolarepithelien (Alveolarepithelproliferation). Sektions-Nr.665/72, weibl., 19 Jahre, Schlafmittelintoxikation, Überlebenszeit unter der Therapie 6 Tage, Beatmungsdauer 6 Tage, inspiratorische Sauerstoffkonzentration 40-100%. PAS (Obj. 10x)

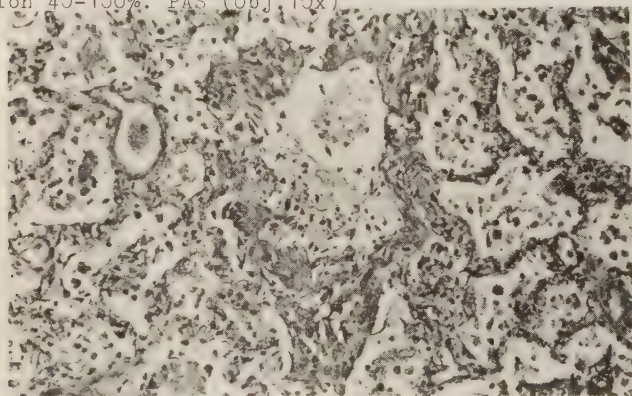


Abb.7: Zelluläre und gewebliche Organisation der PHM (Stadium II) mit lakunärer Resorption durch Histiocyten und beginnender bindegewebiger Ersatz durch Fibroblasten und -zyten. Sektions-Nr.811/71, männl., 21 Jahre, Aortenstenose, dekompensierte Herzinsuffizienz. Aortenklappenersatzoperation mit extrakorporalem Kreislauf, kardiogener Schock. Überlebenszeit unter der Therapie 48 Tage, Beatmungsdauer 5 Tage, inspiratorische Sauerstoffkonzentration 40-100% V.GIE III (Obj. 10x)

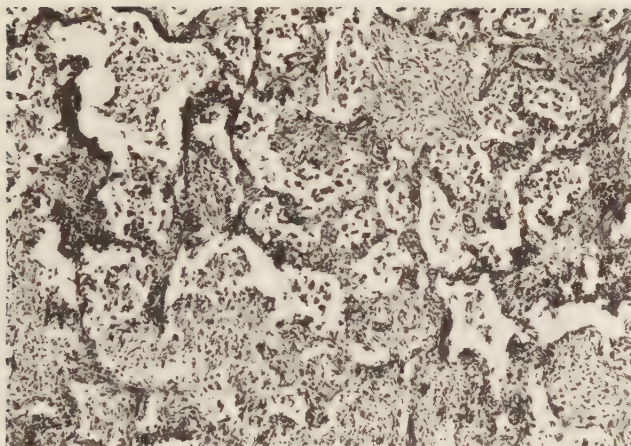


Abb.8: Fortgeschrittene gewebliche Organisation der PHM mit partieller Alveolarlumenobturation. Sektions-Nr.332/72,weibl.,78 Jahre, metastasierendes Mammakarzinom, Bestrahlung, keine Beatmung, protrahiertes Herz-Kreislaufversagen. V.GIESON (Obj.10x)

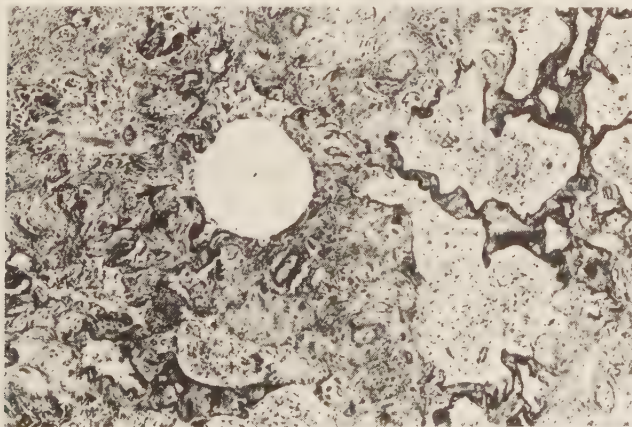


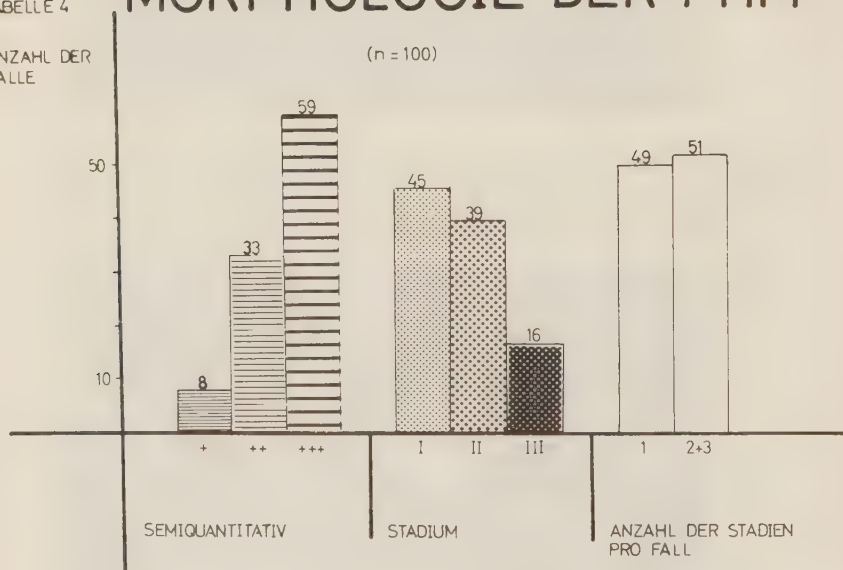
Abb.9: Zerstörung der Alveolargrundstruktur durch alveolareptale Fibrose, Ausbildung von Fibrinbrücken (Pseudosepten), intraalveolärer Hämorrhagie und Pneumonie. Links von der Mitte kugeligler Hohlraum, bewirkt durch künstliche Beatmung mit hohen inspiratorischen Drucken (sogenannte Schocklunge, klinisch Endstadium). Sektions-Nr.881/72 (Legende s.Abb.1 b) PAS (Obj.2,5x)

TABELLE 4

ANZAHL DER
FÄLLE

MORPHOLOGIE DER PHM

(n = 100)



4.114 PHM-Befund anhand systematisch entnommener Lungengewebsproben (s.Tab.5)

Die systematische Untersuchung erbrachte in allen 14 Fällen einen positiven PHM-Befund, die Routineuntersuchung dagegen nur in 7 Fällen. Mit den im Rahmen dieser 7 Sektionen entnommenen durchschnittlich 4 Lungengewebsproben waren also keine PHM-befallenen Bezirke getroffen worden. Durch die ausgedehntere, systematische Entnahme konnten zum Teil hochgradiger PHM-Befall und neben PHM des Stadiums I auch solche des Stadiums II entdeckt werden.

Der Nachweis, daß es falsch negative PHM-Fälle geben kann, beinhaltet konsequenterweise, daß auch semiquantitative und qualitative PHM-Befunde erhoben werden können, die nicht das vollständige Bild der Morphologie der PHM eines Falles widerspiegeln, also nicht repräsentativ sind.

4.12 Andere pulmonale Dyshoriezeichen

Kapilläre Kongestion, perivaskuläres und interstitielles Ödem, Lymphangiektasie (s.Abb.5), alveoläres Ödem, Erythrozytendiapedese, Mikroatelektasen (s.Abb.1), Alveolarepitheldesquamation und Alveolarmakrophagozytose bestimmten in über 80% der Fälle das mikroskopische Bild der Begleitveränderungen. Bei nur 33 Patienten stießen wir auf intraalveoläre Hämorrhagien, bei 43 auf Alveolarepithelproliferation (s. Abb.6), bei 14 auf zystoide Dilatation terminaler Atemwegsabschnitte (s.Abb.6) und bei 15 auf sogenannte Pseudosepten (s.Abb.9). Letztere bestehen aus teilweise oder vollkommen zellstrukturlosen, durch Fibrinbälkchen ersetzte Alveolarseptenimitationen (s.Tab.6).

Tabelle 5: Systematische Lungenuntersuchung

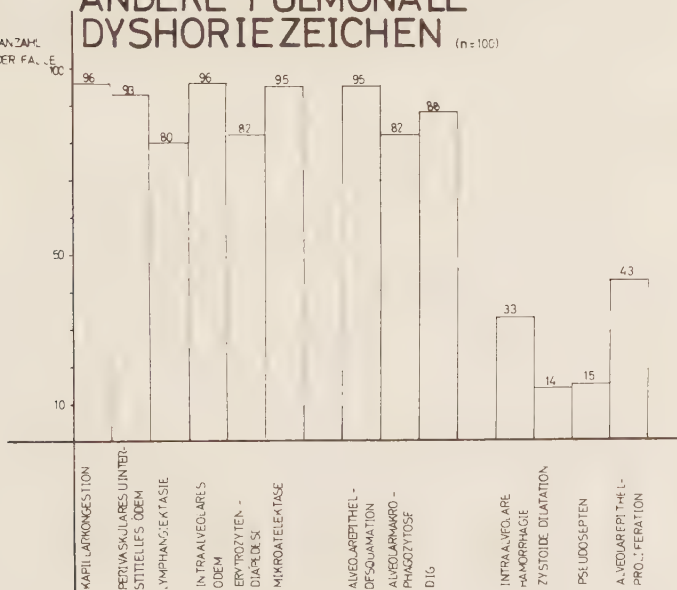
Sektions-Nr./Jahr Entnahme- ort / PHM-Befund																
	squ (=semiquantitativ)								Sta (=Stadium)							
	777	803	829	833	841	873	879	881	899	907	919	926	93	63		
	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	73	73		
Oberlappen rechts hinten	squ Sta	+++ II	++ I	+++ I		++ I	+			++ II	++ I	+++ II			+	+
Oberlappen rechts zentral	squ Sta	+++ II	+++ II	+++ II		++ I	++ I			++ I	++ I		++ I	++ I	+++ II	+++ II
Oberlappen rechts vorn	squ Sta	+++ I	+++ II	+++ II	++ II	++ II	++ I		+++ III	+++ I	+++ I				+++ II	+++ II
Mittellappen	squ Sta	++ II	+++ I	+++ I		++ II	++ I	+	+++ III	+++ I	+++ I				+++ II	+++ II
Unterlappen rechts hinten	squ Sta	++ II	++ I	++ I		+			+++ III	++ I			++ I	++ I	+++ II	+++ II
Unterlappen rechts zentral	squ Sta		++ I	+++ II		+			+++ III	++ I	+				+++ II	+++ II
Unterlappen rechts vorne	squ Sta	+++ II	+++ I	+++ II		++ I	++ I		+++ III	++ I	++ I				+++ II	+++ II
Oberlappen links hinten	squ Sta	+++ II	++ I	+++ II		++ I	++ I		+++ III	++ I		++ I	++ I	+	+++ II	+++ II
Oberlappen links zentral	squ Sta		+++ I	++ I	++ I	++ I			+++ III	++ I	++ I		+		+++ II	+++ II
Oberlappen links vorne	squ Sta	+++ II	+++ II	+++ II	++ I	++ I	++ I	++ I	+++ III	++ I	++ I				+++ II	+++ II
Lingula	squ Sta	+++ II	+++ I	+++ II		++ I	++ I	++ I	+++ III	++ I	++ I		++ I	++ I	+++ II	+++ II
Unterlappen links hinten	squ Sta		++ I		++ I	++ I			+++ III	++ I		+++ I				
Unterlappen links zentral	squ Sta		++ I		+	+			+++ III	++ I			++ I	+		
Unterlappen links vorn	squ Sta		+++ I	+	+			+++ I	+++ III	++ I		+	+			

Systematische Untersuchung in Rahmen der Sektion (Nr./Jahr)	777	803	829	833	841	873	879	881	899	907	919	926	93	63
	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	73	73
PHM in der Sektionsdiagnose vermerkt	+	+	+	Ø	Ø	+	Ø	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø	+
PHM in der Sektionshisto- logie auffindbar	+	+	+	Ø	Ø	+	Ø	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø	+
Anzahl der Schnittpräparate	6	4	4	5	4	6	4	8	4	4	4	4	4	7
Untersuchungen der Routine- präparate	HE PAS	HE PAS	HE PAS	HE	HE	HE PAS	HE	HE PAS v.G.	HE	HE	HE	HE	HE	HE PAS

TABELLE 6

ANDERE PULMONALE DYSHORIEZEICHEN (n=100)

ANZAHL
DER FÄLLE



4.13 DIG

4.131 DIG in der Lunge

Disseminierte intravasale Gerinnsel (DIG) in den prä- und postkapillären Gefäßabschnitten sowie in den Kapillaren der Lunge wurden semiquantitativ und qualitativ differenziert (s.Tab.7); in nur 12 Fällen konnten keine DIG ausgemacht werden. Unter den 88 DIG-positiven Fällen wurden in 29 Fällen DIG aufgespürt, die zum Teil zelluläre oder gewebliche Resorptionszeichen aufwiesen.

4.132 DIG in anderen Organen

In den 4 weiteren nach DIG untersuchten Organen, nämlich Leber, Milz, Herz und Nieren ergab sich der in der Tabelle 8 dargestellte Befund.

Insgesamt konnten bei nur 3 Patienten in keinem der untersuchten Organe DIG gefunden werden. In 13 Fällen war ein Organ DIG-positiv, in 22 Fällen zwei, in 27 Fällen drei, in 29 Fällen vier und in 6 Fällen fünf Organe (s.Tab.8). Die Lunge war das meistbetroffene Organ gefolgt von Leber, Milz, Herz und Nieren.

Die Tabelle 9 präsentiert die semiquantitative Analyse der DIG-Organbefunde. Im Vergleich zur Tabelle 7 kann herausgestrichen werden, daß die Lunge am häufigsten von einem hochgradigen und einem mehrzeitigen DIG-Befall betroffen ist.

4.14 Sekundäre Lungenveränderungen unter der Therapie

Unter den als vorwiegend sekundär angesehenen Lungenbefunden imponierten in 80 Fällen (s.Tab.10) bronchopneumonische Veränderungen verschieden starken Ausmaßes, in 11 Fällen kombiniert mit Zeichen einer Pilzinfektion. Bei 2 jugendlichen Patienten, die an einer akuten Leukämie erkrankt waren und

TABELLE 7

MORPHOLOGIE DER PULMONALEN DIG

ANZAHL
DER FÄLLE

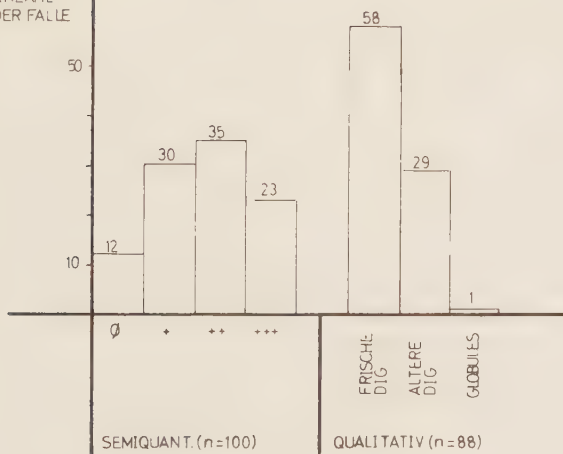


TABELLE 8
ANZAHL
DER FÄLLE

DIG-BEFALL DER ANDEREN ORGANE

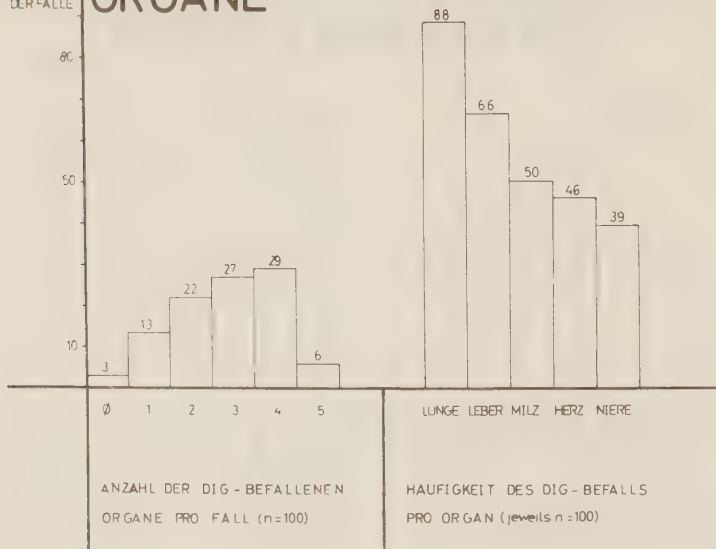
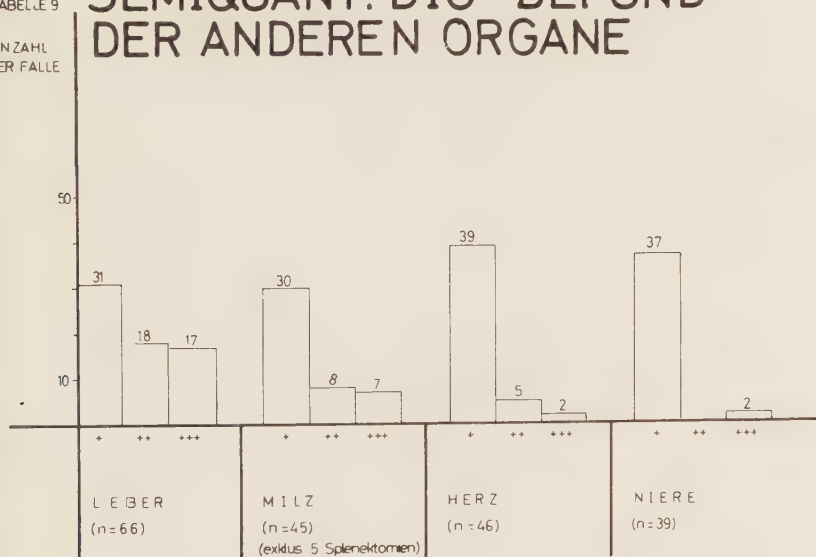
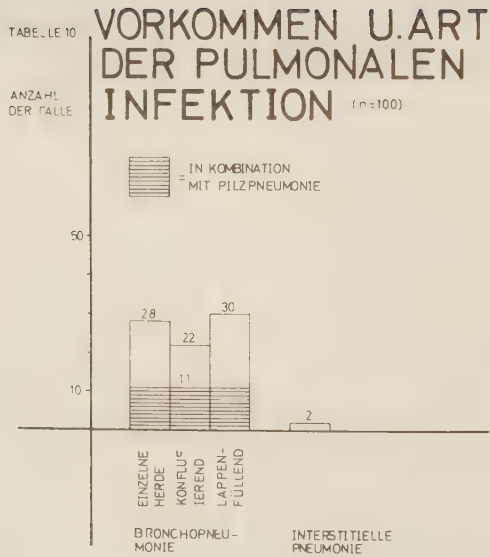


TABELLE 9

ANZAHL
DER FÄLLE

SEMIQUANT. DIG-BEFUND DER ANDEREN ORGANE





kombiniert chemotherapeutisch behandelt worden waren, konnte die Diagnose einer interstitiellen Pneumonie bestätigt werden.

In den Sektionsunterlagen waren in 26 Fällen eine fibrinöse Pleuritis und in 38 Fällen eine Lungenarterienthrombembolie vermerkt, die in 33 Fällen in einem möglichen Zusammenhang mit gleichzeitig aufgetretenen thrombembolischen Veränderungen der herznahen Venen und des rechten Vorhofes gesehen wurden. 22 der betroffenen Patienten waren mehrere Tage lang über einen Cavakatheter künstlich ernährt worden, in 7 Fällen konnte eine bakterielle Kontamination mit Übergriff auf die Trikuspidalklappen nachgewiesen werden. In einem Fall bot sich eine blande Endocarditis verrucosa simplex, die von MITTERMAYER u. Mitarb.(1971) als sogenannte Schockendocarditis bezeichnet wird.

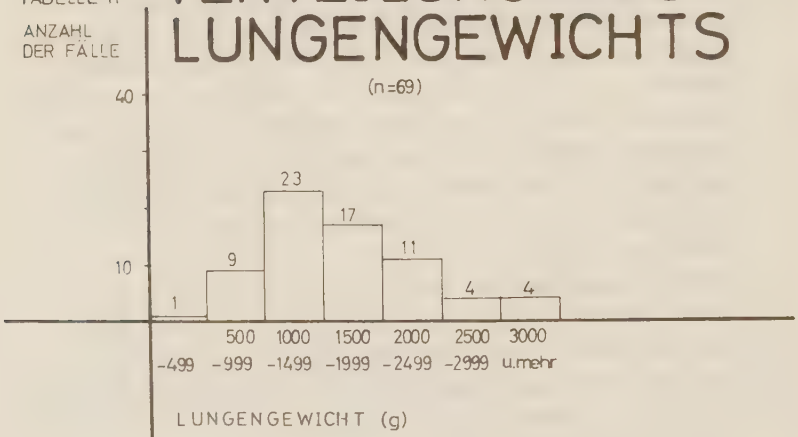
69 Sektionsdiagnosen enthielten Angaben über das Gewicht beider Lungen. Aus der Tabelle 11 geht hervor, daß das meist nach Aufschneiden der Lungengefäße festgestellte Lungengewicht bei 59 der Patienten über 1000 g - im Durchschnitt 1620 g -, in 4 Fällen sogar mehr als 3000 g betrug.

Zur makroskopischen Beschreibung der Lungen unserer Patienten sind wir wegen der aus innerorganisatorischen Gründen nicht erstellten Sektionsprotokolle nur in Einzelfällen in der Lage, wenn diese in die Diagnose aufgenommen wurden. Dabei handelte es sich insbesondere um Fälle mit typischen sogenannten Schocklungen. Es wurden große, schwere Lungen mit deutlich vermehrter Konsistenz und vermindertem Luftgehalt beschrieben, zum Teil mit dunkelroter Schnittfläche und schmutzig-roter Abstrichflüssigkeit, zum Teil mit grau-weißlicher, eher trockener Schnittfläche,

TABELLE 11
ANZAHL
DER FÄLLE

VERTEILUNG DES LUNGENGEWICHTS

(n=69)



durchsetzt von hämorrhagischen und bronchopneumonischen Herden.

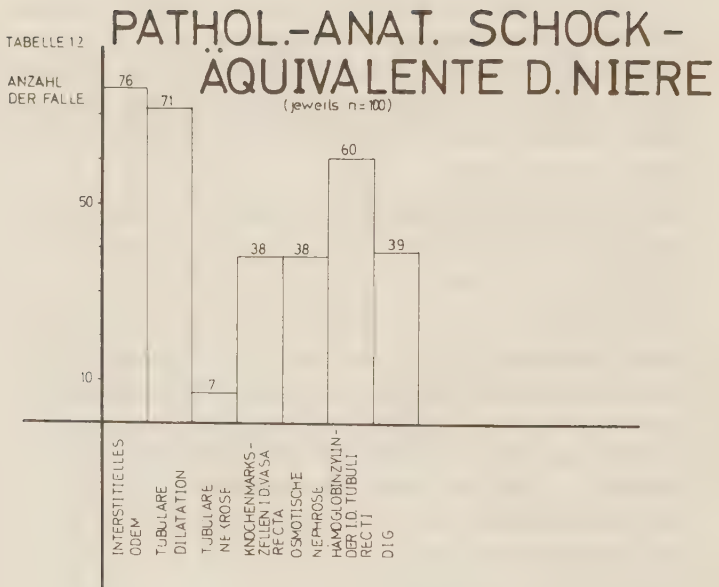
4.15 Schock- bzw. Sepsiszeichen an anderen Organen

Die Häufigkeit des Auftretens pathologisch-anatomischer Schockkriterien der Niere, welche von BOHLE (1965) herausgearbeitet wurden, geht aus der Tabelle 12 hervor. Nur in 7 frühzeitig seziierten Fällen konnten wir uns zu der Diagnose einer disseminierten tubulären Einzelzellnekrose entschließen. In 96 Fällen wurden mindestens zwei Schockäquivalente diagnostiziert.

Das Hauptschockkriterium der Leber, die zentrolobuläre Nekrose (REMMELE u. LOEPER, 1973 b) wurde in 56 Fällen gesehen.

24 Gehirne wurden einer speziellen neuropathologischen Untersuchung unterzogen, dabei wurden in 18 Fällen Ganglienzellnekrosen, in 5 Fällen disseminierte intravasale Gerinnsel und zwar sogenannte globuli und in 1 Fall Fettemboli beschrieben. Bei weiteren 35 Fällen wurde im Rahmen der Routine-sektionsdiagnose von einer ödematösen Schwellung des Gehirns gesprochen.

In 47 Fällen ist in der Sektionsdiagnose von einem entzündlichen Milztumor die Rede, bei 5 Patienten wurde im Laufe einer Oberbauchoperation die Milz entfernt. Erosionen und/oder frische Ulzerationen der Magenschleimhaut wurden bei 27 Patienten gefunden. Die Beobachtung von inneren und äußeren Blutungen wurde nach Ausschluß einer traumatischen Ursache bei 27 Patienten einer hämorrhagischen Diathese zugeordnet.



4.16 Die Wertigkeit der Lungeninsuffizienz im Rahmen der in der Sektionsdiagnose erwogenen Todesursachen

In 47 Fällen wurde die respiratorische Insuffizienz als einzige oder wichtigste Ursache für den Tod angeführt, in 23 Fällen wurde sie als mitverantwortlich bezeichnet. 46 Sektionsdiagnosen enthielten Angaben, die auf akutes oder chronisches Rechtsherzversagen schließen ließen.

4.2 Klinik

4.21 Ausgangslage

Die 47 weiblichen und 53 männlichen Patienten sind in der Tabelle 13 nach dem Alter aufgeschlüsselt. Das Durchschnittsalter beträgt 55,9 Jahre. Bei deutlich ansteigender Tendenz mit dem Lebensalter zeigt sich ein erster Gipfel um das 30. und ein zweiter Gipfel um das 65. Lebensjahr.

Bei 77 Patienten wurden aufgrund von anamnestischen Angaben und EKG-Veränderungen Herz-Kreislaufschäden angenommen. Bei 70 Patienten wurde, zum Teil auf Lungenfunktionsprüfungen basierend, auf meist chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen geschlossen. Bei 41 Patienten bestand eine Adipositas, bei 10 Patienten ein Diabetes mellitus. Latent ablaufende Schädigungsmechanismen im Sinne von chronischen Mikrozirkulationsstörungen (s.Tab.1; Merkmalsliste unter 5) wurden in 54 Fällen vor Einsetzen des akuten Krankheitsereignisses festgestellt (s.Tab.14).

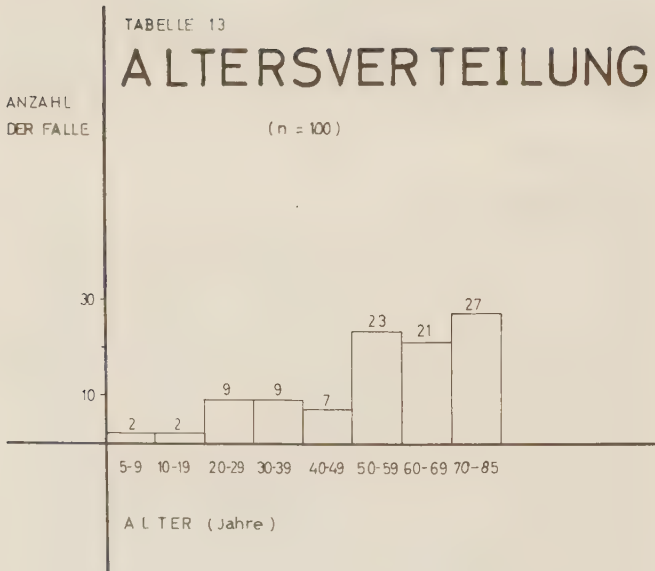
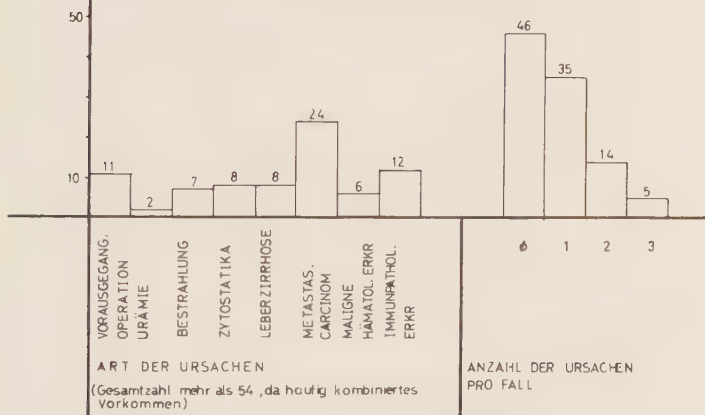


TABELLE 14

ANZAHL
DER FÄLLE

ART U. ANZAHL DER URSACHEN CHRON. MIKROZIRKULATIONS- STÖRUNGEN (n=100)



4.22 Akutes Krankheitsereignis

(sogenanntes Hauptleiden)

Die Hauptleiden wurden wahrscheinlich primär im Vordergrund stehenden Schockursachen zugeordnet.⁺

I Hypoxämisches Herzversagen (kardiogener Schock)

1. Myocardinfarkt (8)
2. Dekompensiertes cor hypertonicum (2)
3. Dekompensiertes cor pulmonale
(bei chronisch entzündlichen oder malignen Lungenerkrankungen sowie in einem Fall bei Zwerchfelllähmung durch Thalliumintoxikation) (4)

II Exogene Intoxikationen (toxisch-zentrogener Schock)

1. Mischintoxikation mit Tranquilizer und Hypnotica (2)
2. Hypnoticaintoxikation (4)

III Neurochirurgische Erkrankungen (zentrogener Schock)

1. Trauma (Schädelfraktur und -blutung) (2)
2. Tumor (Meningeom, Glioblastom) (2)

IV Multiples Trauma (traumatisch-hämorrhagischer Schock)

1. Abdomen (2)
2. Thorax (1)
3. Extremitäten (1)

V Abdominelle chirurgische, gynäkologische, urologische Erkrankungen (postoperativ-septisch-hämorrhagischer Schock)

1. Oesophagus (Karzinom) (4)
2. Magen/Duodenum (Karzinom, Ulzera, Pylorusstenose durch Verätzung, Hiatushernie) (12)
3. Dünn- und Dickdarm (Infarzierung, perf.Appendizitis, inkarz.Hernie)

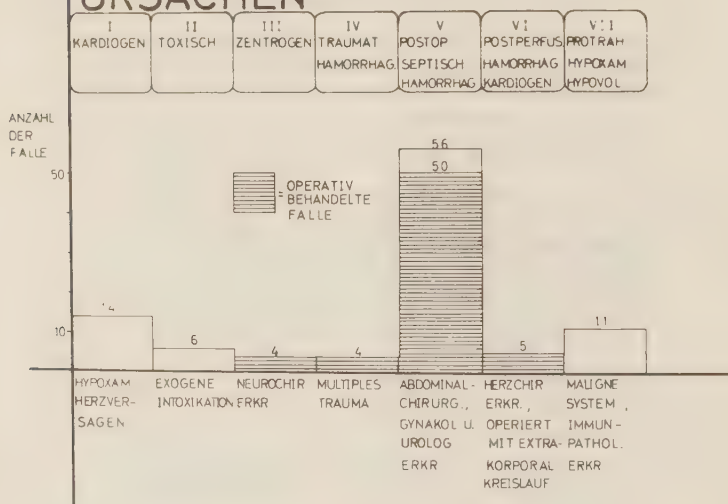
⁺Anzahl der Fälle in Klammern

Dickdarm-Karzinom)	(16)
4. Gallenwege (Cholecystitis , Cholelithiasis)	(4)
5. Leber (portaldekomp.Zirrhose, Shunt-Op.)	(7)
6. Pankreas (akute u. chron.rezid.Pankreatitis, Karzinom)	(5)
7. Urogenitalapparat (Nephrolithiasis, Prostatakarzinom, Hodentumor)	(4)
8. weibl.Geschlechtsapparat (Ovarialtumor, Uterus myomatosus)	(2)
9. Sonstige(Struma, Larynxkarzinom)	(2)
VI Herzchirurgische Erkrankungen(postoperativ-postperfusionell-hämorrhagisch-kardio-gener Schock)	
1. Kongenitale zyanotische Herzvitien	(2)
2. Erworbene Herzvitien	(2)
VII Maligne systemische und immunpathologische Erkrankungen einschließlich der nicht operierten metastasierenden bösartigen Geschwülste (protrahierter-hypoxämisch-hypovolämischer Schock)	
1. Metastasierende Karzinome (Mamma, Pankreas)	(5)
2. Plasmozytom	(1)
3. akute unreifzellige Leukämie	(2)
4. Morbus Hodgkin	(1)
5. Immunpathologische Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Endangitis obliterans)	(2)

Die Tabelle 15 zeigt die Verteilung der 100 PHM-positiven Fälle auf die sogenannten Hauptleiden; die insgesamt 63 durch Schrägstreifung gekennzeichneten Patienten wurden operativ behandelt. Multiples Trauma und Verbrennungskrankheit waren unterrepräsentiert bzw. nicht vorhanden in dem von uns gefundenen Krankheitsspektrum, da die betreffenden Obduktionen vom Gerichtsmedizinischen Institut ausgeführt worden waren.

TABELLE 15

VERTEILUNG DER HAUPTLEIDEN NACH PRIMÄREN SCHOCK - URSACHEN



Da in den meisten Fällen mehrere Schockursachen, d.h. mehrere akute Schädigungsfaktoren hinsichtlich einer Mikrozirkulationsstörung (s.Tab.1 unter 5) verantwortlich gemacht werden konnten, wurde die Art und die Anzahl der Kombination solcher Faktoren, welche in unserem Material aufgefunden wurden, analysiert und in der Tabelle 16 dargestellt. Die Tabelle 17 verdeutlicht, daß in jedem der 100 untersuchten Fälle mindestens ein akuter oder chronischer Schädigungsmechanismus hinsichtlich einer Störung der Mikrozirkulation von uns diagnostiziert wurde, in 46 Fällen nur akute, in 11 Fällen nur chronische und in 43 Fällen akute kombiniert mit chronischen.

Zur Charakterisierung der Intensität und Dauer des akuten Krankheitseignisses wurde außerdem in den entsprechenden Fällen die Dauer der Narkose und als indirekter Hinweis auf die Ausgangslage des betroffenen Organismus die Art und Anzahl der Narkosekomplikationen (LUTZ u.Mitarb.1972) erfaßt (s.Tab.1, Merkmalsliste unter Punkt 7). In 51 Fällen dauerte die Operation länger als 2 Stunden, davon in 6 Fällen länger als 5 Stunden, was nach LUTZ u.Mitarb.(1972) zu einer signifikanten Erhöhung der sogenannten 48-Stunden-Mortalität führt. Bei 46 Patienten stellten sich im Verlauf der Narkose und innerhalb der nachfolgenden 48 Stunden eine oder mehrere der in der Merkmalsliste unter Punkt 7 aufgeführten Komplikationen ein.

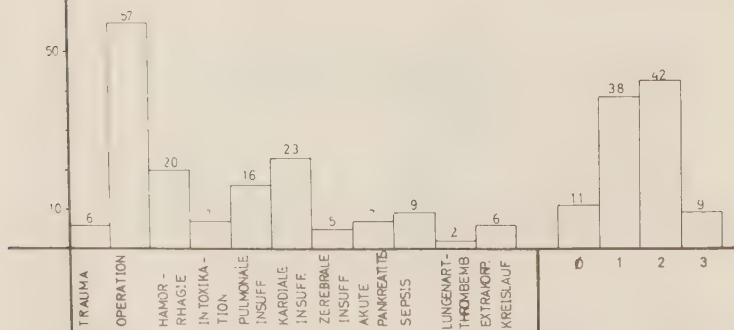
4.23 Krankheitsverlauf unter der Therapie (und sogenannte interkurrente Komplikationen)

90 Patienten wurden auf postoperativen und internistischen Intensivstationen zwischen 24 Stunden

TABELLE 16

ART U. ANZAHL DER URSACHEN AKUTER MIKROZIRKULATIONS- STÖRUNGEN (n=100)

ANZAHL
DER
FÄLLE



ART DER URSACHEN

(Gesamtzahl mehr als 89, da häufig kombiniertes Vorkommen)

ANZAHL DER URSACHEN

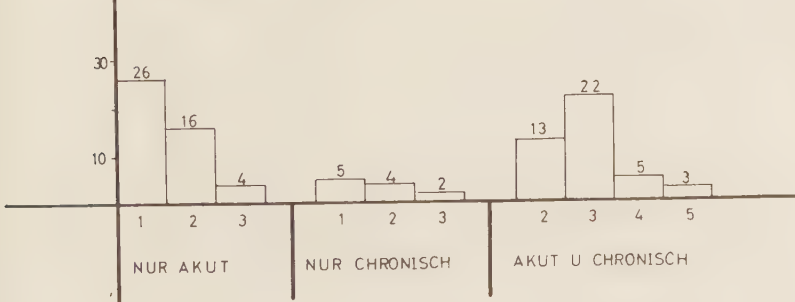
0 1 2 3

TABELLE 17:

ANZAHL
DER FÄLLE

ANZAHL DER MIKRO - ZIRKULATIONSTÖRUNGEN PRO FALL

(n jeweils = 100)



und (in einem Fall) über 100 Tage behandelt. Im Durchschnitt hatten die Patienten das primäre akute Krankheitsereignis 12 Tage überlebt (sogenannte Therapiedauer). 10 Patienten verstarben auf konservativen Behandlungseinheiten mit einer Aufenthaltsdauer zwischen 5 und 100 Tagen (s.Tab.18).

Insgesamt 82 Patienten wurden mit Respiratoren beatmet (45 Patienten direkt im Anschluß an das initiale akute Krankheitsereignis). Soweit angegeben, wurden dabei in 68 Fällen druckgesteuerte Geräte, in 12 Fällen volumengesteuerte verwendet. Bei der Beatmung mit druckgesteuerten Respiratoren waren derzeit noch keine sogenannten O₂-Blender gebräuchlich, die eine exakte Sauerstoffbeimischung zum Beatmungsgas möglich machen, so daß bei allen mit "air mix" beatmeten Patienten (s.Tab.20) eine inspiratorische O₂-Konzentration von 100% angenommen werden mußte (BÜTTGEN u. ZUMTOBEL, 1971; BAUM et al., 1970; WYLICIL u. WEHRMANN, 1971). Diese Annahme stützte sich auch auf die zu Anfang der Respiratorbehandlung erstellten pO₂a-Meßwerte, die meist weit über 100 mm Hg lagen. Daraus ergibt sich, daß die in der Tabelle 19 aufgeführten Beatmungszeiten fast ausschließlich auch für die Dauer der Zufuhr inspiratorischer O₂-Konzentrationen zwischen 70 und 100% gelten müssen.

Bei 55 der beatmeten Patienten fanden sich Angaben über die inspiratorischen Beatmungsdrucke. Die maximalen Werte, die im Verlauf der Beatmung erreicht wurden, lagen in 40 Fällen bei 30 cm H₂O und mehr. In 10 Fällen wurden präfinal inspirato-

TABELLE 18

ANZAHL
DER FÄLLE

ÜBERLEBENSZEIT UNTER DER THERAPIE (SOG. THERAPIEDAUER)

(n = 100)

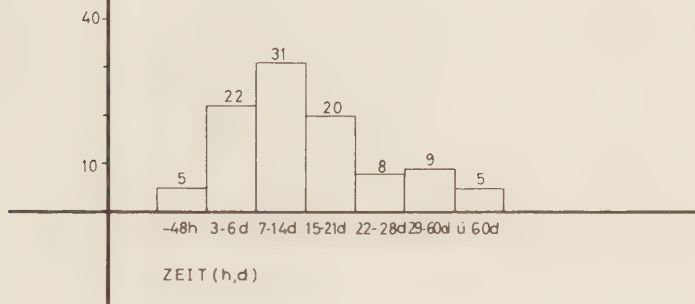
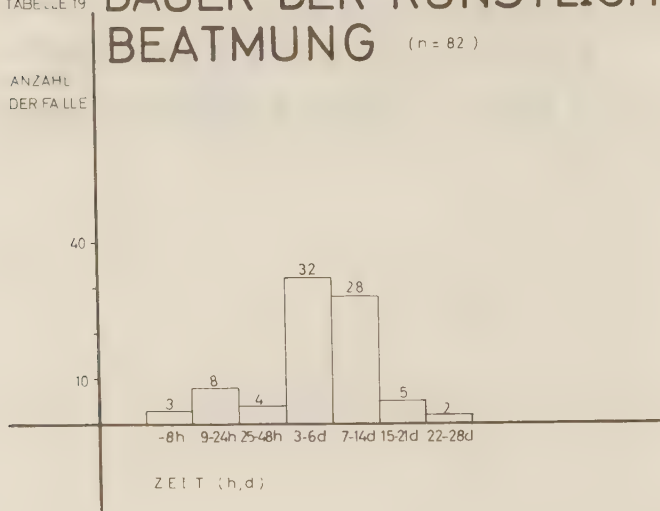
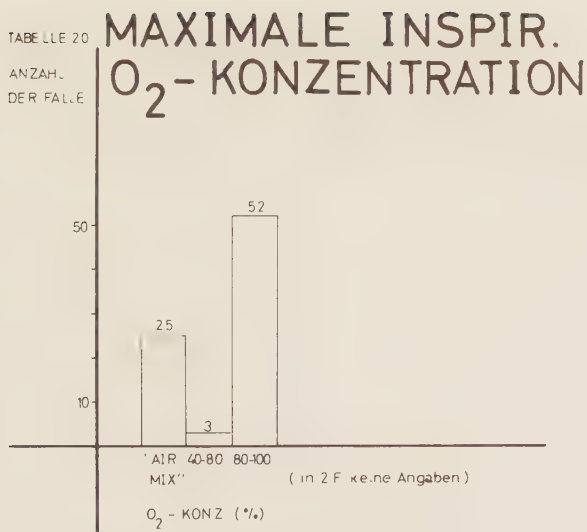


TABELLE 19

DAUER DER KÜNSTLICHEN BEATMUNG (n = 82)

ANZAHL
DER FÄLLE





rische Beatmungsdrucke von 70 cm H₂O benötigt. Der Beatmungstyp war nur in 20 Fällen in den Verlaufskurven vermerkt. Überwiegend wurde mit IPPB (intermittent positiv pressure breathing) und CPPB (continous positive pressure breathing), in einigen Fällen kombiniert mit PEEP (positive endexpiratory pressure) beatmet.

Im Zusammenhang mit der bei 77 von 82 Fällen notierten, nahezu reinen Sauerstoffzufuhr unter künstlichen Beatmungsverhältnissen trat in 46 Fällen eine sogenannte progressive Hypoxämie ($pO_2a < 50$ mm Hg) als Zeichen einer therapieresistenten Lungeninsuffizienz auf, deren Eintritt und damit Dauer bis zum Tod bei meist fortlaufender Notierung der Beatmungsparameter und arteriellen Blutgaswerte bestimmt werden konnte. In 19 Fällen entwickelte sie sich direkt aus dem akuten initialen Krankheitsereignis, welches eine Beatmung erforderlich gemacht hatte. Die Überlebenszeit der Patienten nach Auftreten der progressiven Hypoxämie ist aus der Tabelle 21 zu entnehmen. Eine Hyperkapnie ($pCO_2a > 80$ mm Hg) war bei 61 der 100 Patienten final festgehalten worden. Dabei muß die Bewertung dieser Angaben wegen fehlender individueller Ausgangswerte zurückgestellt werden.

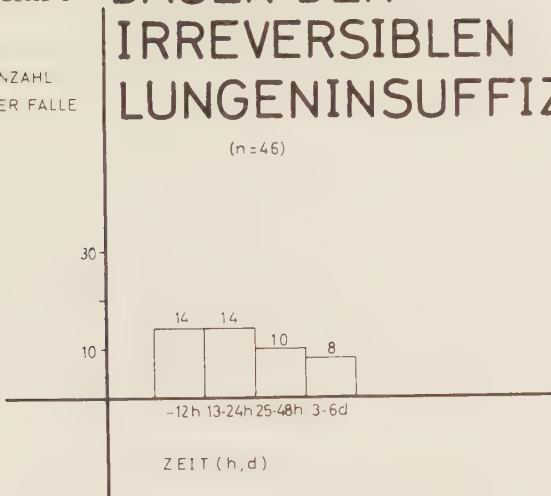
Unter Verwendung der in der Tabelle 3 aufgeführten Kriterien wurde in 88 Fällen ein protrahiert verlaufendes Herz-Kreislaufversagen (mit 18 interkurrenten Herzstillständen) vermutet. Die klinische Analyse der Nierenfunktion ergab bei 89 der Patienten den hochgradigen Verdacht auf ein interkurrent eingetretenes Nierenversagen, in 66 Fällen irreversibler und in 23 Fällen reversibler Art. Dialyseverfahren wurden bei 18 Patienten angewen-

TABELLE 21

ANZAHL
DER FÄLLE

DAUER DER IRREVERSIBLEN LUNGENINSUFFIZIENZ

(n = 46)



det. Bei all diesen Fällen wurde gleichzeitig auch eine fibrinöse Pleuritis beschrieben. Der Verdacht auf eine klinische Leberinsuffizienz wurde von uns in 40 Fällen geäußert, bei denen klinisch oder laborchemisch Zeichen einer Hyperbilirubinämie ohne Hinweis auf eine Hämolyse in den Verlaufskurven vermerkt war. Bei 91 Patienten traten zerebrale Insuffizienzzeichen auf, bei 32 nur passagerer Art.

In 88 Fällen wurde ein irreversibler Schockzustand diagnostiziert, dessen zeitliche Verteilung die Tabelle 22 zeigt. Bei den restlichen 12 Fällen konnte ein solcher wegen der wenigen klinischen Angaben nicht ausgeschlossen werden. Durch in Verlauf der Therapie hinzugetretene Komplikationen registrierten wir eine Verschiebung der im Zusammenhang mit dem Hauptleiden festgestellten Schockursachen (s.Tab.23). Im Vergleich zur Tabelle 16, die die sogenannten initialen Schockursachen beinhaltet, fällt der Anstieg hämorrhagischer, septischer und kardiogener Krankheitsmechanismen ins Auge.

Diese Beobachtung wurde verständlich durch die Analyse der sogenannten interkurrenten chirurgischen und pulmonalen komplikationen (s.Merkmalstabelle unter Punkt 9 in Tab.1).

Chirurgischerseits komplizierten den postoperativen Verlauf in 21 Fällen Blutungen, in 15 Fällen Nahtinsuffizienzen, zum Teil kombiniert mit Peritonitis und Sepsis, in 6 Fällen ein mechanischer Ileus, in 14 Fällen eine akute Pankreatitis und in 4 Fällen eine Thrombembolie (s.Tab.24). Nur 13 Patienten der 63 Operierten blieben von einer postoperativen chirurgischen Komplikation

TABELLE 22

ANZAHL
DER FÄLLE

DAUER DES IRREVERSIBLEN SCHOCKS (n = 88)

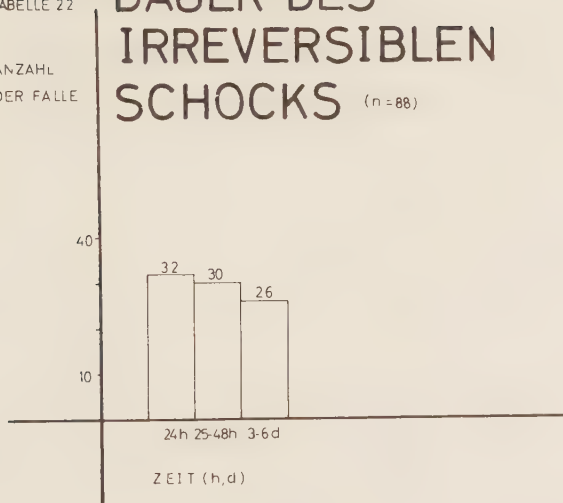


TABELLE 23

ANZAHL
DER FÄLLE

ART U. ANZAHL DER URSACHEN DES IRREVERSIBLEN SCHOCKS (n = 88)

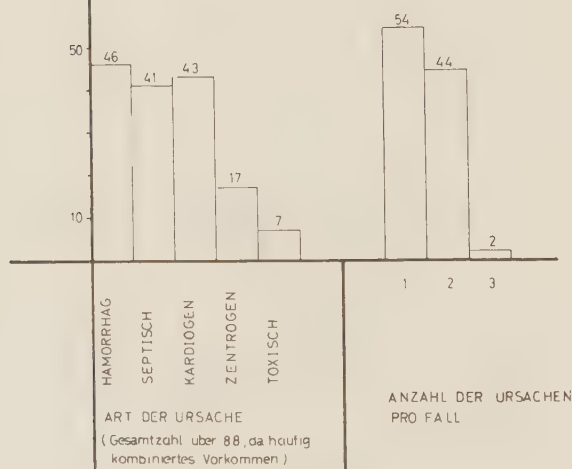
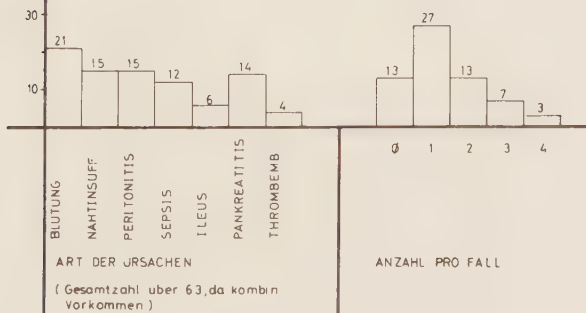


TABELLE 24

ANZAHL
DER FÄLLE

ANZAHL U. ART DER INTERKURRENTEN CHIRURGISCHEN KOMPLIKATIONEN

(n = 63)



verschont; in 30 Fällen wurde ein bis drei Mal reoperiert (s.Tab.25).

Wie aus der Tabelle 26 hervorgeht, wurde die Atmung der 90 intensivtherapierten Patienten in 75 Fällen durch 1 bis 4 komplizierende Faktoren beeinträchtigt. Die an erster Stelle stehende Intubation und die meist sekundär durchgeführte Tracheotomie wurden als Ausdruck der Beeinträchtigung der Atmung angesehen. Es folgen in 27 Fällen Makroatelektasen wegen Kompression oder Resorption, Aspiration in 24 Fällen, Pneumothorax in 8 Fällen und in 6 Fällen Komplikationen, verbunden mit einer Tracheotomie, wobei es sich um Arrosionsblutungen der Hals- oder Schultergefäße sowie um Fistelbildung zwischen Trachea und Oesophagus handelte.

Bei 7 Patienten wurde der Thorax durch Rippenserienfrakturen bei externer Herzmassage instabilisiert.

Schließlich wurden Untersuchungsergebnisse über Gerinnungskomponenten, soweit vorhanden, erfaßt. An erster Stelle die Thrombozytenzahl, die bei 70 Patienten im Zusammenhang mit dem sogenannten Hauptleiden und/oder der nachfolgenden Therapie unter 100.000 pro mm^3 abgefallen war. Bei 56 Patienten fanden wir Quick-Werte unter 60%. Die Gerinnungsfaktoren waren nur in Einzelfällen bestimmt worden. In 27 Fällen wurde eine akute Verbrauchskoagulopathie mit ausgeprägter hämorrhagischer Diathese diagnostiziert. 77 Patienten erhielten Bluttransfusionen, bei 28 Patienten mußten mehr als 5 Liter Blut ersetzt werden.

TABELLE 25

ANZAHL
DER FÄLLE

ANZAHL DER REOPERATIONEN

(n = 30)

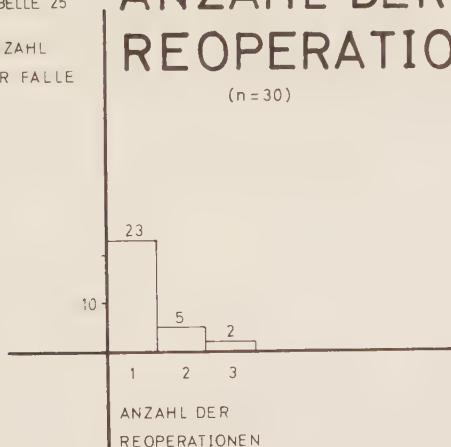
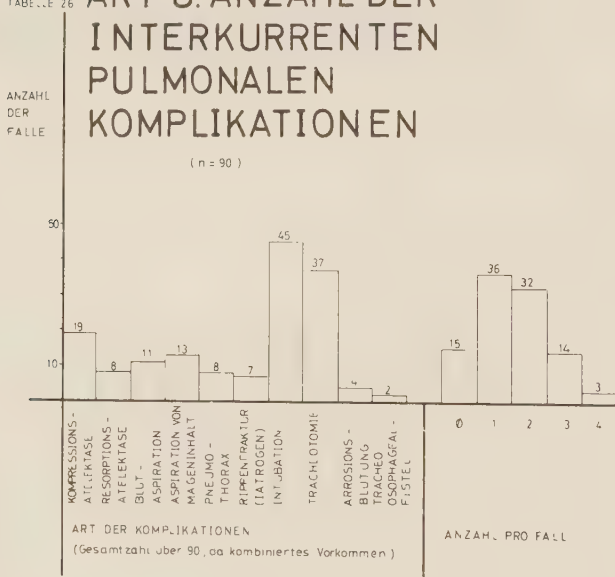


TABELLE 26 ART U. ANZAHL DER
INTERKURRENTEN
PULMONALEN
KOMPLIKATIONEN
(n = 90)



4.3 Klinisch-pathologische Korrelationen

4.31 PHM im Zusammenhang mit der Art der Schädigungsfaktoren

Semiquantitative und qualitative PHM-Befunde wurden zu Merkmalen der Ausgangslage des erkrankten Organismus sowie der Dauer und Intensität der einwirkenden Schädigungsmechanismen in Beziehung gesetzt. An erster Stelle fand dabei das Narbenstadium der PHM Beachtung als Äquivalent einer schweren Schädigung des Alveolarseptums.

Das Narbenstadium fand sich bei 5 der 9 Patienten im Alter von 20 bis 29 Jahren, bei einem von 9 Patienten der Altersklasse 30 bis 39 Jahre und bei 10 von 71 der 50 bis 85 Jahre alten Patienten (s.Tab.27). Die beiden Altersklassen mit dem häufigsten Vorkommen der PHM des Stadiums III unterschieden sich signifikant bezüglich der Präexistenz von Vorerkrankungen; im Gegensatz zu den gesunden 20 bis 29-Jährigen häuften sich die pulmonalen und kardialen Vorerkrankungen bei den 50 bis 85-Jährigen. 42 dieser 71 Patienten wurden zum Teil mehrfach operiert, 7 bestrahlt und 8 kombiniert mit Zytostatika behandelt.

Das Narbenstadium kam gehäuft vor bei klinisch kompliziert und protrahiert verlaufenden Schocksyndromen, bei 2 von 6 Fällen mit exogener Intoxikation, in 2 von 4 Fällen mit multiplem Trauma, in 9 von 56 Fällen mit abdominalchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Erkrankungen (s.Tab.28). Bei der Hälfte der operierten Fälle kam es postoperativ zu septischen Komplikationen. Semiquantitativ hochgradiger PHM-Befall (s.Tab.29) und andere Zeichen einer schweren Schädigung des Alveolarseptums, die intraalveoläre Hämorrhagie und die

TABELLE 27

ALTER U. PHM - STADIEN

(n = 100)

ANZAHL
DER
FÄLLE



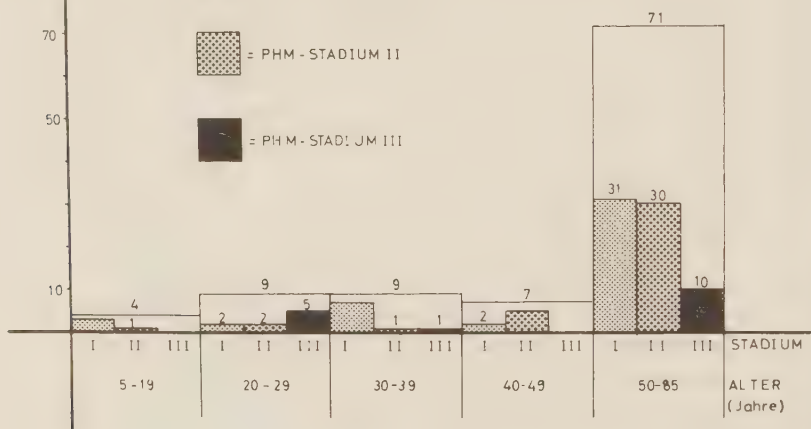
= PHM - STADIUM I



= PHM - STADIUM II



= PHM - STADIUM III

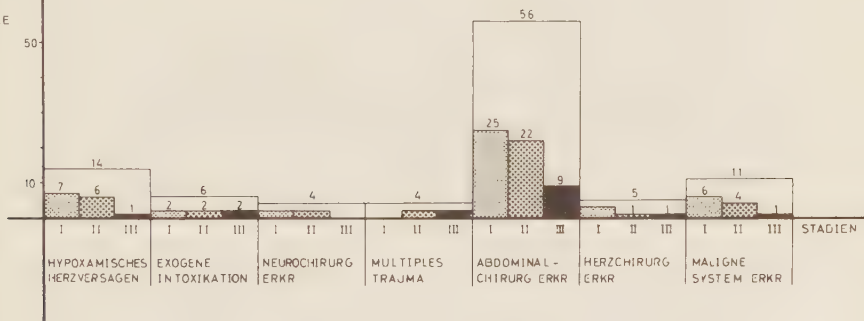


HAUPTLEIDEN U. PHM - STADIEN

TABELLE 28

(n=100)

ANZAHL
DER
FÄLLE

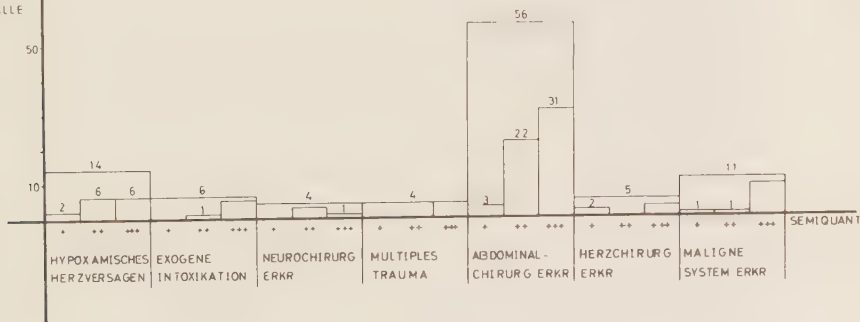


HAUPTLEIDEN U. PHM SEMIQUANTITATIV

TABELLE 29

(n=100)

ANZAHL
DER FÄLLE



Alveolarepithelproliferation (s.Tab.30) kamen insbesondere im Rahmen der exogenen Intoxikation und der multiplen Traumata gehäuft vor. Die Tabelle 31 enthält eine Zusammenstellung klinischer und pathologisch-anatomischer Merkmale der 16 Fälle mit PHM des Narbenstadiums.

Eine stochastische Abhängigkeit zwischen der Morphe der PHM und den von uns retrospektiv erfaßten Arten und der Anzahl der Vorerkrankungen, der chronischen und akuten Mikrozirkulationsstörungen, der Narkosedauer und -komplikationen wird aufgrund unserer statistischen Berechnungen nach dem χ^2 -Test nicht ersichtlich.

Bei der vergleichenden Betrachtung der qualitativen Merkmale der PHM und der Art und Anzahl der interkurrenten komplizierenden Faktoren chirurgischerseits konnte zwar ebenfalls die Null-Hypothese nicht widerlegt werden. Allerdings wurde die alveolarseptale Fibrose (PHM-Stadium III) bei 41 interkurrent septisch komplizierten Fällen signifikant häufiger gefunden (s.Tab.32, $p=5\%$).

Außerdem zeigte sich bei der Gegenüberstellung von 25 nicht reoperierten Patienten und 25 reoperierten Patienten aus der Gruppe der abdominalchirurgischen Erkrankungen ($n=50$) eine Abhängigkeitstendenz ($p=10\%$). In den Lungen von 6 Patienten, die reoperiert wurden, fanden sich Veränderungen im Sinne des Stadiums III, der alveolarseptalen Fibrose, welcher Befund nur bei 2 der nicht reoperierten Patienten erhoben wurde (s.Tab.33).

Die Anzahl der pulmonalen Komplikationen unter der Therapie korrelierten signifikant mit dem PHM-Stadium II und III (s.Tab.34, $p=2\%$).

TABELLE 30

ANZAHL
DER FÄLLE

HAUPTLEIDEN U. INTRA- ALVEOLÄRE HÄMORRHAGIE U. ALVEOLAREPITHEL- PROLIFERATION (n = 100)

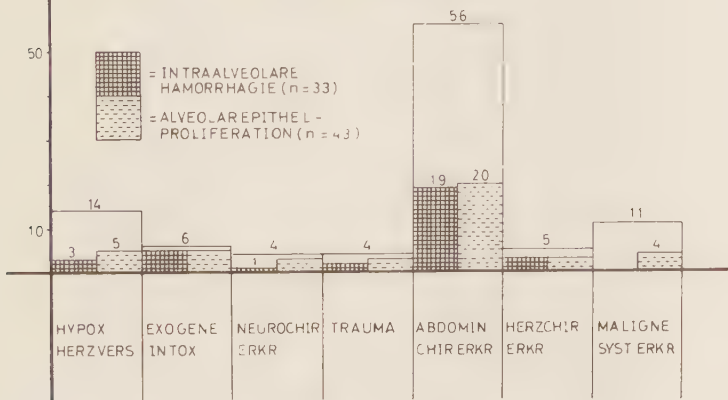


Tabelle 51: Zusammenstellung klinischer und patho-
logisch-anatomischer Merkmale der 16
Fälle mit PHN der Narbenstadiums(III).

Sektions-Nr. Klin. Hist.- Merk- male	36/72	47/72	54/71	881/72	244/72	914/71	525/71
Alter (Jahre)	56	21	20	27	62	68	75
Geschlecht	weiblich	weiblich	weiblich	weiblich	männlich	weiblich	weiblich
Vorzerkrankung Herz							
Lunge	ø	ø	ø	ø	+	+	+
anderes Krankheits- ergebnis (Hauptleiden)	exogene Intoxikation	exogene Intoxikation	traumatische Ruptur der Aorta abdom. Gefäßoperation	traumatische Aortenruptur Lungen- und Leber- Konfusion	Meningitis Zerebral n. Absz. I Glen. Bronchitis Car. Katheter- Infektion.	Ritardierfe Endopilecto Schnitzern. Absz. postop. Sept. Schock Relap. mit Splenekt.	Apendizitis Peritonitis Fibrinogen- Schock durch Arterioscl. blutung aus Vertrauchs- Tracheostoma
Schocksyndrom	toxisch- zentrogen	toxisch- zentrogen	hämorrhag.	traumat.- hämorrhag.	postoperat. hypotisch septisch	postop. septisch	postop. septisch hämorrhag.
schleimige Komplikationen	entfällt	entfällt	Nachblutung	ø	ø	Absz.ß Peritonitis Sepsis	Nahr insuff. Peritonitis Sepsis
Anzahl der Reoperationen	entfällt	entfällt	1	ø	ø	1	1
Operableinsicht unter d.therapie	11 Tage	8 Tage	7 Tage	18 Tage	29 Tage	21 Tage	32 Tage
postoperat. Komplikationen	11. Tag: 2. Nachblutung 3. Tag: 1. Bronchopneum. wunde	8. Tag: 1. Traichterförmige hämorrhagische Bronchopneum. Pneumothorax	7. Tag: 1. Traichterförmige hämorrhagische Bronchopneum.	18. Tag: 1. Traichterförmige hämorrhagische Bronchopneum. Tracheobronchopneum.	29. Tag: 1. Traichterförmige hämorrhagische Bronchopneum. Aspiration Konfultierende Bronchopneum.	14. Tag: 1. Traichterförmige hämorrhagische Bronchopneum.	14. Tag: 1. Traichterförmige hämorrhagische Bronchopneum. Aspiration nach Blutung
Dauer der irre- versiblen Lungeninsuffizienz	4 Tage	24 Stunden	44 Stunden	48 Stunden	24 Stunden	3 Tage	ø
primär	primär	primär	primär	primär	primär	interkurrent	
PIM-entsorgung	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
PIM-Strömung	III	III	III	III	III	III	III
PIM-Strömung D.G. Fall	III/III/III	III/III/III	III/III/III	III/III/III	III/III/III	III/III/III	III/III/III
PIM-Strömung D.G. neu	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
DIG qualitativ	falsch/Altere	falsche	falsche	falsch/Altere	falsch/Altere	falsch/Altere	falsch/Altere
Wichtigkeit der respi- ratorischen Insuffizienz für die obduktische Diagnose	hauptverantwort- lich	hauptverantwort- lich	hauptverantwort- lich	hauptverantwort- lich	hauptverantwort- lich	hauptverantwort- lich	mitverantwort- lich

TABELLE 32.

ANZAHL
DER FÄLLE

INTERKURRENTE SEPSIS U. PHM - STADIUM (n=100)

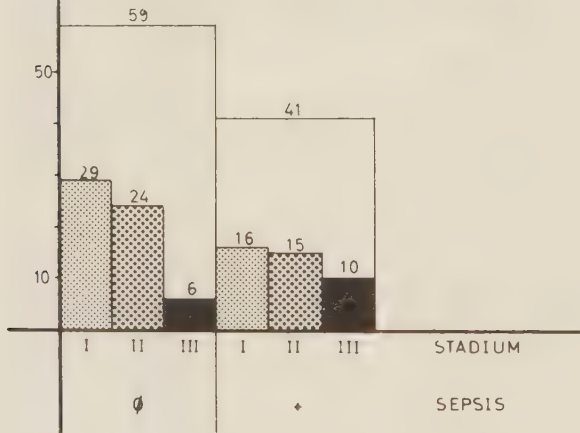


TABELLE 33

ANZAHL
DER FÄLLE

REOPERATION U. PHM - STADIEN

(n=50)

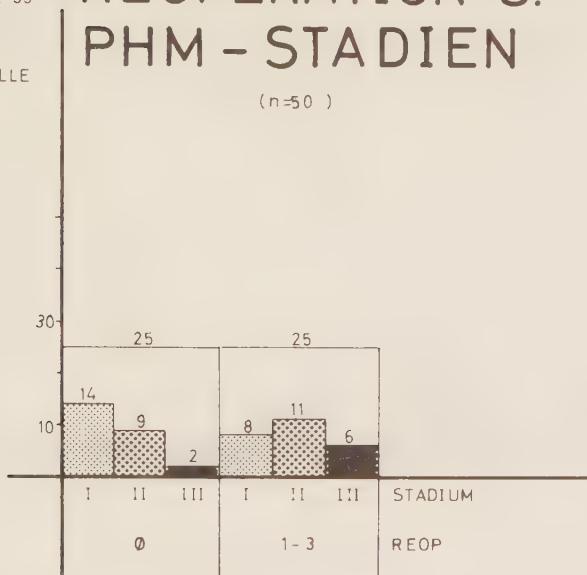
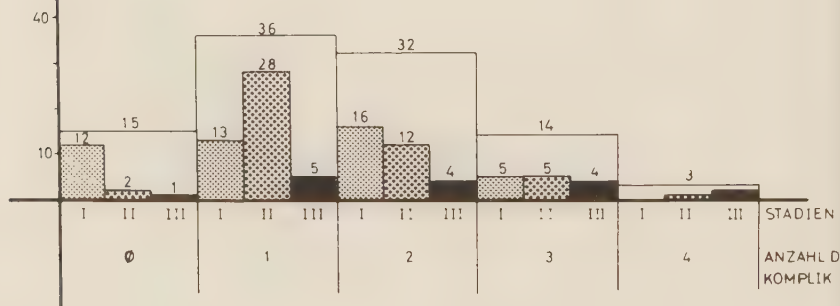


TABELLE 34

ANZAHL D. INTERKURRENTEN PULMONALEN KOMPLIKATIONEN U. PHM - STADIEN (n = 100)

ANZAHL DER FÄLLE



4.32 PHM und Zeitfaktor der Schädigungsmechanismen

Hoch signifikante Abhängigkeiten ergaben sich zwischen den Merkmalen, die den Zeitfaktor kennzeichnen, und den PHM-Stadien.

Aus der Tabelle 35 wird deutlich, daß in den Lungen der 5 bis zu 48 Stunden therapierten Patienten nur PHM des exsudativen Stadiums (I) gesehen wurden, während in denen der 22 bis zu 6 Tage lang therapierten Patienten in 8 Fällen ein proliferatives PHM-Stadium (II) beobachtet werden konnte. Das in 16 Fällen festgestellte PHM-Stadium III taucht erst bei einer Therapiedauer von 7 Tagen und mehr in deutlich ansteigendem Maße auf ($p < 1\%$). Der semiquantitativ hochgradige PHM-Befund erreicht im Vergleich zur steigenden Therapiedauer kein signifikantes Niveau. Auffällig ist allerdings, daß sich bei Patienten, die bis zu 48 Stunden überlebten, kein hochgradiger PHM-Befall vermerkt ist. Eine gleichsinnige Beobachtung konnte bei dem nach Anzahl der Stadien differenzierten PHM-Befund gemacht werden, insofern als die bis zu 48 Stunden therapierten Patienten nur PHM des exsudativen Stadiums aufwiesen.

Alveoläre Blutung und Proliferation der Alveolarepithelien als Ausdruck schwergradiger pulmonaler Grenzflächenstörung wurden mit zunehmender Überlebenszeit signifikant häufiger angetroffen ($p < 5\%$); die 5 Patienten, welche das akute Krankheitsereignis bis zu 48 Stunden überlebten, blieben von diesen Lungenparenchymveränderungen verschont (s.Tab.36). Bei der qualitativen, nicht aber bei der quantitativen Analyse der DIG deutete sich eine Abhängigkeit

TABELLE 35

ANZAHL
DER
FÄLLE

ÜBERLEBENSZEIT UNTER DER THERAPIE U. PHM SEMIQUANT. U. QUALITATIV

(n = 100)



TABELLE 36

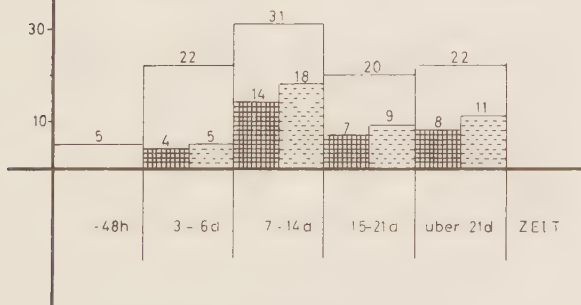
ANZAHL
DER
FÄLLE

ÜBERLEBENSZEIT UNTER D. THERAPIE U. INTRAALVEOLÄRE HÄMORRHAGIE U. ALVEOLAREPITHEL- PROLIFERATION



= INTRAALVEOLÄRE HÄMORRHAGIE (n = 33)

= ALVEOLAREPITHELPROLIFERATION (n = 43)



zwischen dem Vorkommen resorptiv veränderter DIG (älter als 48 Stunden) und steigender Thera-
piedauer an ($p < 10\%$; s.Tab.37).

Zwischen zunehmender Beatmungsdauer und PHM-
Stadium III besteht sogar eine 1%-Niveau-Signi-
fikanz (s.Tab.38). Annähernd signifikant häufi-
ger finden sich gleichzeitig mehrere PHM-Stadien
pro Fall und Alveolarepithelproliferation.

Bemerkenswert scheint die Tatsache, daß in einem
Fall die Lungen einer nicht beatmeten Patientin
Veränderungen im Sinne eines PHM-Stadiums III
zeigten und in 5 nicht beatmeten Fällen Alveo-
larepithelproliferation zu sehen war.

Die Unabhängigkeitshypothese zwischen PHM-Sta-
dium III und Dauer der progressiven arteriellen
Hypoxämie konnte auf dem 2%-Niveau abgelehnt wer-
den (s.Tab.39), ebenso zwischen der Dauer des
protrahierten irreversiblen Schockzustandes und
des PHM-Stadiums III (s.Tab.40).

Bei beiden Beziehungen zeigt sich eine signifi-
kante Häufung des PHM-Stadiums III mit zunehmen-
der Dauer.

Bei der Überprüfung der Bedeutung der PHM für das
Lungengewicht ergaben sich keine signifikanten Ab-
hängigkeiten.

Dagegen erbrachte der Vergleich zwischen Lungen-
gewicht und Therapieart und -dauer einerseits und
der Beatmungsdauer andererseits jeweils Abhängigkei-
ten auf dem 1%-Niveau (s.Tab.41 u.42). Die Lungen
der 9 konservativ behandelten Patienten, die an
chronischen konsumierenden Krankheiten litten und
in einem protrahierten Herzkreislaufversagen ver-
starben, wogen nicht über 1500 g, während die An-
zahl der Fälle mit über 1500 g schweren Lungen

TABELLE 37

ANZAHL
DER
FÄLLE

ÜBERLEBENSZEIT UNTER D.THERAPIE U. RESORPTIV VER- ÄNDERTE DIG (n = 100)

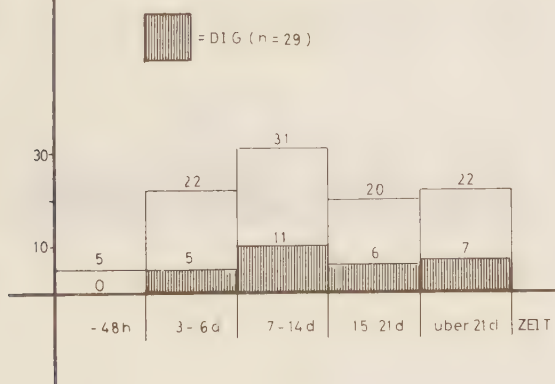


TABELLE 38

BEATMUNGSDAUER U. PHM SEMIQUANTITATIV U. QUALITATIV (n = 88)

ANZAHL
DER
FÄLLE



TABELLE 39

ANZAHL
DER FÄLLE

IRREVERSIBLE LUNGENINSUFFIZIENZ U. PHM - STADIEN

(n = 82)

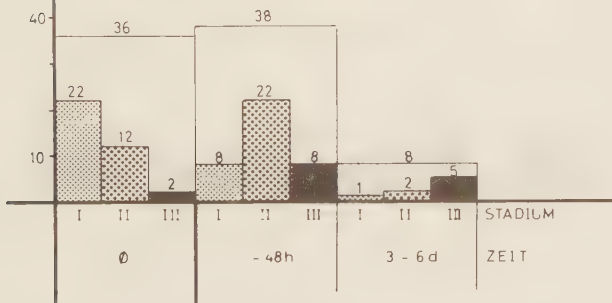


TABELLE 40

ANZAHL
DER FÄLLE

DAUER DES IRREVERSIBLEN SCHOCKS U. PHM-STADIEN

(n = 88)

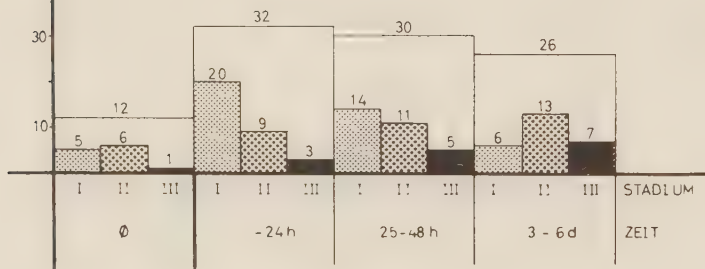


TABELLE 41

ANZAHL
DER FÄLLE

THERAPIE ART U. DAUER U. LUNGEN- GEWICHT (n=69)

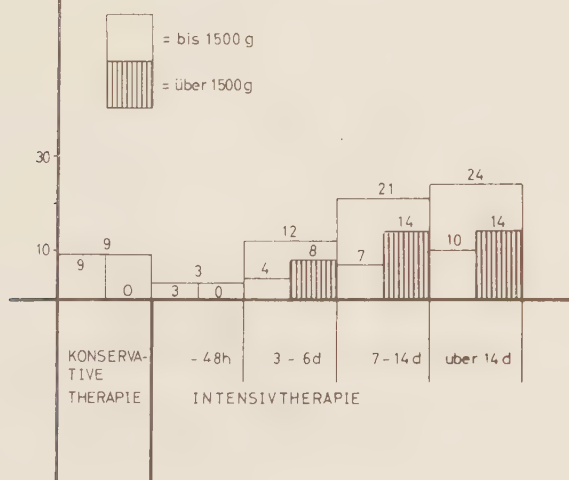


TABELLE 42.

ANZAHL
DER FÄLLE

BEATMUNGSDAUER U. LUNGENGEWICHT

(n = 69)

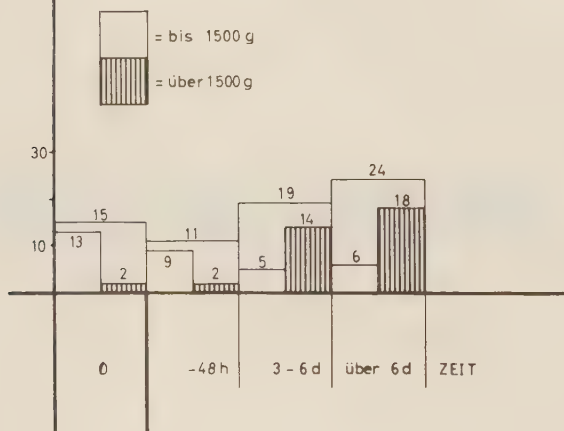
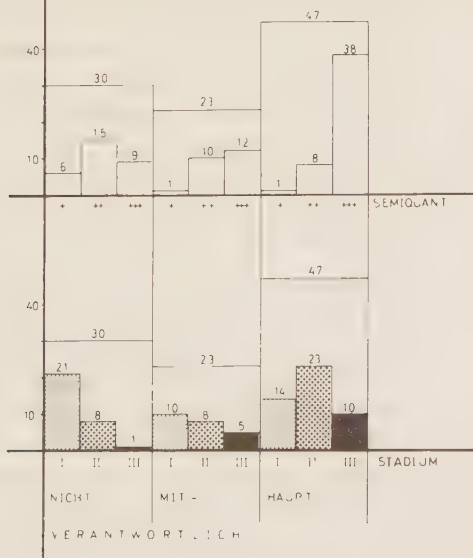


TABELLE 43

ANZAHL
DER FÄLLE

ANTEIL D. LUNGENINSUFFI- ZIENZ A.D. TODESURSACHE U. PHM - MORPHOLOGIE (n = 100)



mit zunehmender Überlebenszeit unter Intensivtherapie und Beatmungsdauer anstieg.

Ein hochgradiger PHM-Befund (+++) sowie PHM des Stadiums II und III kamen signifikant häufiger ($p = < 2\%$; $p = < 5\%$) in Lungen von Patienten vor, für deren Tod pathologisch-anatomisch die respiratorische Insuffizienz mit- bzw. hauptverantwortlich gemacht wurde (s.Tab.43).

5. Diskussion

5.1 Vorkommen der PHM

Gegenüber einer vergleichbaren Untersuchung am unausgewählten Obduktionsgut der Jahre 1956-1960 (CAPERS, 1961), bei der in 2,6% der Fälle PHM gefunden wurden, zeigen die Untersuchungen von BLEYL u.Mitarb.(1971) mit 5% und unsere Befunde mit 6,8% ein ansteigendes Vorkommen der PHM in den Lungen Erwachsener. Das Durchschnittsalter von 56 Jahren, das Spektrum der Grundleiden und der angewandten Therapie weisen auf die Gründe dieses Phänomens hin. Mit der Weiterentwicklung der medizinischen und chirurgischen Diagnostik und Therapie sowie der anästhesiologischen Technik ist die Anzahl ausgedehnter operativer Eingriffe bei Patienten in höherem Alter in stetigem Steigen begriffen (HERZOG u. KELLER, 1971). Von insgesamt 63 operativ behandelten Patienten unseres Untersuchungsgutes finden sich 42 in der Gruppe der 50-85-Jährigen ($n=71$). Darüber hinaus wird dank der erweiterten intensivmedizinischen Therapiemethoden eine mittlere Überlebenszeit nach schweren operativen und traumatischen Ereignissen von durchschnittlich 12 Tagen in unserem Untersuchungsgut erreicht. MITTERMAYER u.Mitarb.(1973) errechneten bei Schockfällen im Zeitraum zwischen 1949 und 1971 eine Verlängerung der Krankheitsdauer von 4 auf 11 Tage.

5.2 PHM und Hauptleiden

Bei Vergleich des Alters unserer Patienten mit dem Hauptleiden ergibt sich mit einer doppelten

Gipfelbildung um das 30. und 65. Lebensjahr ein annähernd repräsentativer Spiegel der gegenwärtigen Morbidität und Mortalität: Es finden sich kongenitale zyanotische Herzfehler im 1. Lebensjahrzehnt, akute unreifzellige Leukämien mit interstitieller plasmazellulärer Pneumonie im 2. Lebensjahrzehnt. Exogene Intoxikation in suizidaler Absicht, multiples Trauma durch Verkehrsunfall, septisch komplizierte abdominalchirurgische Erkrankungen beherrschen das 3. Lebensjahrzehnt. Im 4. und 5. Lebensjahrzehnt sind es postoperativ septische und hämorrhagische Komplikationen nach operativen Eingriffen im Bereich des Magen-Darmtraktes, der Gallenblase, des Pankreas sowie Shunt-Operationen bei portal dekompensierter Leberzirrhose, ferner operierte erworbene Herzfehler. Im 6. bis 9. Lebensjahrzehnt handelt es sich um hypoxische Myocardinsuffizienz, meist operativ oder kombiniert zytostatisch und mit hohen Strahlendosen therapierte metastasierende Tumoren und systemische maligne (Plasmozytom, Morbus Hodgkin) sowie immunpathologische Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Endangitis obliterans). Das von uns beobachtete Spektrum der Grundleiden bzw. akuten Krankheitsereignisse enthält sowohl die in den letzten 10 Jahren immer häufiger beschriebenen letalen Lungeninsuffizienz Zustände nach schweren Operationen mit septischen und hämorrhagischen Komplikationen (MOORE et al. 1969; ZIMMERMANN et al., 1972; ORELL, 1971), nach multiplen Traumata (MARTIN et al., 1968), nach exogenen Intoxikationen (MITTERMAYER et al., 1972) und im Zusammenhang mit protrahierten kardiogenen Insuffizienz Zuständen als auch früher schon beschriebene maligne und entzündliche Erkrankungen mit mehr chronischen Verlaufsformen (WEBER, 1953; LAPP u. MALECH, 1958; CAPERS, 1961), die aber heute durch

vielfältige Reanimationsmaßnahmen in ihrem finalen Verlauf prolongiert werden.

5.3 PHM, Schock und disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIG)

In 89 unserer Fälle waren die Hauptleiden durch akute Schockereignisse mit generalisierten Mikrozirkulationsstörungen geprägt, in 88 Fällen davon kam es im weiteren Verlauf unter der Therapie zu einem protrahierten, therapieresistenten Schockzustand. In den restlichen 12 Fällen, deren Hauptleiden primär nur chronische Mikrozirkulationsstörungen beinhalteten, konnte wegen der spärlichen klinischen Angaben ein Schockgeschehen nicht sicher nachgewiesen werden. Diese Patienten verstarben wahrscheinlich aber in einem protrahiert verlaufenen Herzversagen nach langwierigen Krebsleiden auf konservativen Pflegeeinheiten.

In diesem Ergebnis stimmen wir mit BLEYL u. Mitarb. (1971 c) überein, die die PHM als wichtiges, wegen der intravitalen und postmortalen fibrinolytischen Beseitigung der Mikrothromben (HARMS u. LEHMANN, 1969; HARMS u. HELLMANN, 1971) oft einziges pathomorphologisches Substrat der "generalisierten plasmatischen Hyperkoagulabilität" (BLEYL u. Mitarb., 1971 c) ansehen, die einer generalisierten Mikrozirkulationsstörung zugrunde liegt.

Das pathomechanische Prinzip der "generalisierten Hyperkoagulabilität", das im amerikanischen Schrifttum als "DIC" (disseminated intravascular coagulation", McKAY, 1965; HARDAWAY, 1966) bezeichnet wird, ist nicht nur auf die schockbedingten Ereignisse, sondern überhaupt auf die von uns gefundenen Grund-

leiden anwendbar, wenn man alle krankhaften intravasculären Gerinnungsprozesse, also auch chronische in Betracht zieht. Die Kliniker sprechen von chronisch, subakut und akut verlaufender Verbrauchs-koagulopathie (LASCH et al., 1971; RODRIGUEZ-ERDMANN, 1973).

Die Übereinstimmung der von uns beobachteten Grundleiden mit denjenigen, die von McKAY (1965), LASCH u. Mitarb. (1967) und anderen Autoren im Zusammenhang mit der DIG beschrieben worden sind, sowie der auch bei unseren Fällen festgestellte hochgradige DIG-Organbefall, unterstreichen diese Auffassung. Generalisierte, primär intravaskuläre Gerinnungsprozesse sind nicht nur mit einer Störung der plasmatischen Koagulation und Fibrinolyse verknüpft, sondern auch mit der Alteration zellulärer Bestandteile des Blutes und der Gefäßstrukturen der Endstrombahnen. Die in diesem Zusammenhang schädigenden Faktoren, die bei der überwiegenden Mehrzahl unserer Fälle retrospektiv in Betracht gezogen werden mußten, lassen sich in die von DIG-Autoren (HARDAWAY, 1971; MÜLLER-BERGHAUS, 1971) zusammengetragenen Aufstellungen ätiologischer Faktoren für intravasale Gerinnungsprozesse einordnen (s. Tab. 44).

Über den Triggermechanismus der intravasalen Gerinnung bestehen keine definitiven Vorstellungen. Die verschiedenen ätiologischen Faktoren greifen an verschiedenen Stellen in das Gerinnungssystem ein.

Tabelle 44

Ätiologische Faktoren für intravasale Gerinnungs-
prozesse (modifiziert nach MÜLLER-BERGHHAUS, 1971)

1. Intravasale Hämolyse (Medikamente, anaphylaktische Reaktion, extrakorporaler Kreislauf bei Herzoperationen)
2. Gewebethromboplastin (Tumor, Trauma, Hypoxie)
3. Bakteriellcs Endotoxin (gramnegative Sepsis)
4. Antigen-Antikörperkomplexe
5. Proteolytische Enzyme (Pankreatitis, Hypoperfusion)
6. Partikuläre Substanzen (Fettembolie, Frucht-wasserembolie)
7. Hypozirkulation, Hypoxie, Azidose (inadäquate kapilläre Perfusion)
8. Endothelschaden (Virus, Sauerstoff, Bestrahlung, Medikamente)
9. Thrombozytenalteration (Transfusion nicht frischer Blutkonserven, extrakorporaler Kreislauf)

In Bezug auf die Eupermeabilitäts- und Eukoa-gulabilitätsstörung treten 3 Schädigungstypen in den Vordergrund (COLMAN et al., 1972), die sich gegenseitig beeinflussen:

1. Die Verletzung der Endothelzelle mit Freilegung von Kollagen, wodurch über eine Kontaktaktivierung des Hageman-Faktors das Intrinsic-System der Gerinnung aktiviert wird (bei Endotoxinämie, Hypoxie und Azidose sowie Hyperoxie).
2. Die Verletzung von Gewebszellen, die durch Freisetzung von Gewebethromboplastin das Extrinsic-System der Gerinnung aktivieren (bei ausgedehnten operativen Eingriffen, bei multiplen Traumata, bei malignen Prozessen).
3. Die Verletzung von Erythrozyten und Thrombozyten, wodurch Phospholipid freigesetzt wird, welches zur Thrombinentstehung im zirkulierenden Blut und damit zur intravasalen Fibrinbildung führt (immunologische, toxische sowie sekundär auch alle anderen Mechanismen).
4. Die Schädigung des retikuloendothelialen Systems, wobei intravasale Gerinnungsprozesse durch eine Verminderung der Clearance-Funktion bezüglich Fibrin, aktivierten Gerinnungsfaktoren, prokoagulatorischen Substanzen und Endotoxinen manifest und potenziert werden (portal dekompensierte Leberzirrhose, Splenektomie).

Der Hageman-Faktor soll eine zentrale Rolle bei der DIG und den konsekutiven Organinsuffizienz-zuständen spielen, da er zumindest drei weitere proteolytische Enzymsysteme im Plasma aktiviert:

1. Das Kallikreinogen, das über die Bradykinin-aktivierung zur Vasodilatation und Stase führt, mittelbar über die Freisetzung von sogenannten Mediatoren die Kapillarpermeabilität erhöht und über die Angiotensinbildung die periphere Strombahn verengt,
2. das Plasminogen und
3. das Komplement, welche durch Bildung von Fibrinsspaltprodukten und Plättchenfaktor-3-Freisetzung prokoagulatorische Wirkungen entfalten (LÜSCHER u. PFÜLLER, 1971; RATNOFF, 1971)

5.4 Bedeutung der Lungenendstrombahn

Neuerdings mehren sich Hinweise, daß die Lungenendstrombahn und die ihr benachbarten Mastzellen durch ein eigenes Enzymsystem regulierend auf die Aktivität dieser Enzymsysteme wirkt (ERDÖS u. JOHNSON, 1973). Da das gesamte Blutvolumen die Lunge passiert und da die große Oberfläche des Lungenkapillarbettes eine ausgedehnte Wechselbeziehung zwischen Blut und Gewebe sicherstellt, ist die Lunge einzigartig für den Stoffwechsel zirkulierender vasoaktiver Peptide geeignet. Bei den in den Lungenmastzellen befindlichen Enzymen handelt es sich um Histamin und verschiedene Kininasen, die wiederum selbst bei überschießender Produktion zu erhöhter Permeabilität der Lungenkapillaren, zu Bronchokonstriktion und Hypotension führen können. Bei der Dekompensation der Lungenklärfunktion infolge Überschwemmung mit zirkulierenden vasotropen Substanzen wäre eine Selbstzerstörung mit Verlust der Hauptfunktion, des Gasaustausches, und damit Eintritt der endgültigen allgemeinen irreversiblen

Organschädigung vorstellbar.

ASTRUP (1973) fand eine Clearance-Funktion in der Lungenendstrombahn auch für im Blut zirkulierende Gewebethromboplastine und Fibrinaggregate durch das fibrinolytische Potential der Endothelzellen.

5.5 Pathomechanismen der Schädigung des Alveolar-septums im Rahmen der verschiedenen Grundleiden

Auf dem Hintergrund dieser pathophysiologischen Vorstellung über die Endstrombahn, wo Gerinnungs- und Fibrinolyse neigung des Blutes, Vasomotorik und Homöostase des Zellstoffwechsels sich gegenseitig beeinflussen, muß sich die Erörterung von pathologisch-anatomischen Befunden der Lungenschädigung, die wir beobachten konnten, bewegen. Die inadäquate kapilläre Perfusion mit Vasokonstriktion, Hypoxie und Azidose (HARDAWAY, 1966) in Wechselwirkung mit einer generalisierten Hyperkoagulabilität (BLEYL et al. 1971 b) kennzeichnet in allen Fällen mit hypoxämischem Herzversagen, mit Trauma, schwerer Operation, exogenen Intoxikationen und mit Sepsis das akute Krankheitsergebnis und kompliziert in allen anderen Fällen den Verlauf unter der Therapie. Sie stellt damit den wichtigsten primären bzw. sekundären Pathomechanismus für eine Eukoagulabilitätsstörung und Grenzflächenstörung im Bereich der Blut-Luft-Schranke dar. Bei Fällen mit metastasierenden Carcinomen und systemischen malignen Erkrankungen muß an zirkulierende Gewebethromboplastine aus Tumorzellen (DIDISHEIM et al., 1969; WOOD, 1973), bei immunpathologischen Erkrankungen an zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe (LÜSCHER u. PFÜLLER, 1971;

SALMON et al., 1971; UEHLINGER, 1973) gedacht werden, die die Oberflächeneigenschaften sowohl der Blutzellen als auch der Endothelzellen verändern können.

Bei Pankreatitiden handelt es sich um eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung, ausgelöst durch zirkulierende Enzyme (WANKE, 1969), die möglicherweise auch einen direkt toxischen Effekt auf den Oberflächenfaktor der Lungenalveolen ausüben (KELLUM, 1972; RANSON et al., 1973).

Der Pathomechanismus bei Intoxikationen mit mono-ureidhaltigen Schlafmitteln beruht wahrscheinlich auf einer direkt toxischen Schädigung der Endothel- und Blutzellen mit Leukozytensticking und Thrombozytenaggregation, wobei die Lunge am stärksten betroffen wird (MITTERMAYER et al., 1972).

Bei Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf wird die mechanisch bedingte Schädigung der Blutzellen, zuerst der Thrombozyten, als Ursache für die pulmonale Mikrothrombosierung angesehen (BAER u. OSBORN, 1960).

Chemotherapeutika sollen die Endothelzellen der Lungenkapillaren und Alveolarepithelien direkt toxisch schädigen (BEDROSSIAN et al., 1973; RUDERS et al., 1973; KOLARZ et al., 1970).

Neben den über die Blutzirkulation an die Blut-Luft-Schranke gelangenden Noxen müssen aufgrund der besonderen anatomisch-funktionellen Situation der Lunge Noxen berücksichtigt werden, die von der Luftseite die Alveolarmembran angreifen, wie z.B. Viren, Giftgase, Sauerstoff in unphysiologischer Konzentration bzw. Spannung.

Als primär lokale Lungenschädigung muß in diesem Zusammenhang auch die transthorakale Bestrahlung der Lunge erwähnt werden.

In dem von uns untersuchten Zeitraum wurde keine einzige Viruspneumonie diagnostiziert. Immerhin muß bei der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie durch Pneumocystitis Carinii, die final bei der akuten unreifzelligen Leukämie unter kombinierter zytostatischer Therapie aufgetreten ist, an eine Koppelung mit einer Virusinfektion (sogenannter Speicheldrüsenvirus) gedacht werden (DOERR, 1970).

Viren sollen nach ADAMSON u.Mitarb.(1971) die membranösen Alveolarepithelien und Kapillarendothelien zuerst schädigen, da sie die dünnste Mukopolysacharidschicht besitzen. Bei experimenteller Geflügelpest (GAGEL et al., 1970) und der Viruspneumonie des Menschen (HERRMANN et al., 1958; SOTO et al., 1959; O'BRIEN u.SWEENEY, 1973) wurden klinisch nebeneiner respiratorischen Insuffizienz Zeichen der Verbrauchskoagulopathie und pathologisch-anatomisch fibrinreiche Thromben in verschiedenen Organen sowie Fibrinextravasate in der Lunge beschrieben.

Bei 8 Patienten mit Mamma-Karzinom oder Lungenmetastasen wurde eine hochdosierte, langfristige Röntgen- bzw. Telekobaltbestrahlung vorgenommen.

Die Pathogenese der damit verbundenen Lungenschädigung wird von ADAMSON u.Mitarb.(1970) in einem direkten Zusammenhang mit lokaler Mikrothrombosierung in den Lungenkapillaren infolge der Zerstörung der Endothelien und intravasaler Ablagerung von Kollagen gesehen.

5.6 Schädigung des Alveolarseptums in Zusammenhang mit der künstlichen Beatmung, insbesondere mit hochkonzentriertem Sauerstoff

Die bei 82 beatmeten Patienten zu erwägende pulmonale Sauerstofftoxizität kann in unserem Untersuchungskollektiv in Übereinstimmung mit ORELL (1971), MACHA u. MASSHOFF (1972), BREDENBERG u. Mitarb. (1969), MOORE u. Mitarb. (1969), WIEMERS (1973) als additive potenzierende Noxe angesehen werden. Sie muß im Gefolge einer systemisch inszenierten progressiven Lungenschädigung wegen bisher fehlender extrapulmonaler Oxygenierungsmethoden sukzessiv in Kauf genommen werden. Beim Vergleich der PHM-Stadien der beatmeten und nicht beatmeten Fälle wird deutlich, daß die Zerstörung des Lungenparenchyms in Form der exzessiven PHM-Bildung und alveolarseptalen Fibrose durch die künstliche Beatmung (MACHA u. MASSHOFF, 1972) beschleunigt wird. Mit dieser Auffassung wird die eindeutig im Tierexperiment bewiesene primäre pulmonale Sauerstoff-Toxizität (KISTLER et al., 1967; KAPANCI et al., 1969; WEIBEL, 1973) keineswegs in Frage gestellt. In unserem Beatmungskollektiv muß die Hyperoxie wahrscheinlich in der überwiegenden Anzahl der Fälle wegen der oben erwähnten technischen ^{be-}gehenheiten der Beatmungsgeräte als pulmonal toxisch angesehen werden. Einheitliche Zeit-Dosis-Angaben existieren nicht.

WINTER u. SMITH (1972) halten eine 24-stündige Beatmung mit hundertprozentiger inspiratorischer Sauerstoffkonzentration für unschädlich; WEIBEL (1973) fordert eine Limitierung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration bei 60% für Lang-

zeitbeatmung.

Als primäre Ursache für die Lungenschädigung im Rahmen der beschriebenen Grundleiden kommt die Hyperoxie nur selten in Frage. Das beweisen die 18 nicht beatmeten Fälle, deren Grundleiden in der Tabelle 45 aufgeschlüsselt sind.

Mit einer zunehmenden Grenzflächenstörung der Blut-Luft-Schranke und der Verminderung der allgemeinen und spezifischen mit den Luftwegen zusammenhängenden Abwehrmechanismen, insbesondere bei tracheotomierten Patienten müssen sich Infektionen aller Art ausbreiten können (STEINBEREITHNER et al., 1973; ASHBAUGH et al., 1972), so daß wir die bei 80 der beatmeten Patienten gefundenen pulmonalen Infektionen überwiegend als sekundäre Krankheitsergebnisse ansehen.

Ebenso wird die starke mechanische Beanspruchung des vorgeschädigten Lungenparenchyms durch hohe in- und endexpiratorische Beatmungsdrucke zu weiterer Zerstörung beitragen (REGELE, 1967; FATTAL et al., 1969)

5.7 Allgemeinpathologische Betrachtung der Schädigung des Alveolarseptums

Die Veränderungen der Alveolarwand durch die verschiedenen Noxen, die von der Blut- und/oder Luftseite angreifen können, sind unspezifisch (WILSON, 1972). In Analogie zur akuten Niereninsuffizienz muß bei der Lungeninsuffizienz mit degenerativen Veränderungen der Alveolarepithelien und Kapillar-endothelien bis hin zur Nekrose als entscheidendem morphologischen Kriterium gerechnet werden (MOORE et al., 1969; DEUTSCH u. LECHNER, 1971; SANDRITTER, 1973), d.h. analog zur akuten tubulären Nekrose mit der akuten alveolären Nekrose. Wie oben schon

Tabelle 45

Hauptleiden der 18 nicht beatmeten Patienten

1. Rezidivierender Myocardinfarkt, rezidivierende Lungenarterienthrombembolie
2. Dekompensiertes cor pulmonale bei Alveolarzellkarzinom
3. Metastasierendes Magenkarzinom mit Perforation, Peritonitis, Übernähung
4. Zustand nach Appendektomie, protrahierter septischer Schock
5. Zustand nach älterer Dünndarmresektion, Septicopyämie, inokulierter Endocarditis
6. Rektumkarzinom, Anus praeter sigmoideum, diffuse Peritonitis
7. Portal dekompensierte Leberzirrhose, Bronchopneumonie
8. Leberzirrhose, Ösophagusvarizen, Blutung, Sepsis
9. Metastasierendes Prostatakarzinom, postoperativ hämorrhagischer Schock
10. Metastasierendes Larynxkarzinom, Tumorexstirpation, Strahlentherapie
11. Metastasierendes Pankreaskarzinom, Kachexie, Bestrahlung und zytostatische Therapie
12. Metastasierendes teratoides Hodenkarzinom, Telekobaltbestrahlung, Chemotherapie
13. Metastasierendes Mamma-Karzinom mit Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge, Telekobaltbestrahlung der Lungen
14. Mamma-Karzinom, kombinierte Chemotherapie und Telekobaltbestrahlung der Lunge, rezidivierende Lungenarterienthrombembolie
15. Plasmozytom, Kachexie, zytostatische Therapie
16. Unreife Leukämie, hämorrhagische Diathese, interstitielle Pneumonie
17. Akute unreife Leukämie mit hämorrhagischer Diathese, interstitielle Pneumonie
18. Morbus Hodgkin, Kachexie und Anämie, hämorrhagische Diathese, zytostatische Therapie

erwähnt, konnten wir unsere Schnittpräparate hinsichtlich dieses wichtigsten Befundes wegen der Autolyse nicht auswerten.

EPLING u. WILSON(1971) konnten in einer vergleichenden elektronenmikroskopischen Studie an Tieren nach Giftgasintoxikation, Entblutung mit und ohne hochkonzentrierte Sauerstoffbeatmung eine uniforme Sequenz der Schädigung des Alveolarseptums feststellen, wobei Alveolar- und Kapillarendothelien in gleicher Weise ultrastrukturelle Veränderungen aufwiesen:

Vergrößerung der endoplasmatischen retikulären Zisternen und Aktivierung der Pinozytose, Anschwellen und Verschwinden der Mitochondrienstruktur, Ruptur der Zellwände und Freilegung der Basalmembran, schließlich Eindringen aller Blutbestandteile in das Alveolarlumen.

LAPP(1971), TEPLITZ (1968), EISENBACH u.Mitarb. (1973) haben gleichartige Endothel- und Basalmembranläsionen in der Strombahnperipherie bei tierexperimentellen traumatischen, hämorrhagischen und endotoxischen Schockzuständen gefunden. Bei diesen Veränderungen handelt es sich um morphologische Äquivalente der Grenzflächenstörung, die eine erhöhte Permeabilität der Blut-Luft-Schranke für Blutbestandteile in quantitativ unterschiedlichem Maße möglich machen.

Das endgültige Ausmaß der Läsion (im Extremfall einer zweiseitigen Wundfläche) bzw. des Funktionsverlustes der Blut-Luft-Schranke ist auch im Hinblick auf die gesetzmäßig einsetzende Wundheilung (HERNANDEZ-RICHTER u. STRUCK, 1970) mit Austritt von Fibrin als "Reparationsleitschiene" (ASTRUP, 1973) abhängig von der Intensität und Dauer der

in Ein- oder Mehrzahl auf sie einwirkenden Noxen. In diesem Zusammenhang wird die unmittelbar auf die Grenzflächenstörung folgende Extravasation von Blutbestandteilen insbesondere der von uns untersuchten PHM in ihrer quantitativen und qualitativen Unterschiedlichkeit verständlich.

Im Fall einer in der Zeitdosisrelation geringgradigen Schädigung des Alveolarseptums ist ein gesteigerter vesikulärer Transport von eiweißhaltigem Blutplasma durch das hydropische Endothelzytoplasma (Zytopenmpsis nach LAPP, 1971) ohne Zellwandruptur gesehen worden, der die Ausbildung einer intra-alveolären Fibrinfaserschicht einschloß. Bei den 45 Fällen, die einen einheitlichen Befall mit PHM im exsudativen Stadium (I) aufweisen, d.h. lichtmikroskopisch homogen eosinophile tapetenartig auf der Alveolaroberfläche ausgebreitete Fibrinschichten mit nur wenigen Zelltrümmern zeigen, glauben wir diesen formalgenetischen Modus in Betracht ziehen zu dürfen. Eine Restitutio ad integrum durch humorale Lyse (MACHA u. MASSHOFF, 1972) mittels fibrinolytischer Enzyme ortsständiger Zellen (ASTRUP, 1973) und nachfolgender Expektoration fragmentierter PHM ist denkbar.

Im Fall einer hochgradigen und/oder rezidivierenden, hämato- und/oder aerogenen Schädigung der Blut-Luft-Schranke, die zur Entkoppelung und Nekrose der Zellen führt, ist nach den allgemeinpathologischen Gesetzen der Wundheilung mit proliferativen Gewebsreaktionen (Stadium II) bis hin zur Narbenbildung, der alveolarseptalen Fibrose (Stadium III), zu rechnen, die wir in den Lungen von 39 bzw. 16 Patienten diagnostizierten. Die bei rezidivierender Rupturierung der Zellstrukturen mögliche, massive

Extravasation von Blutbestandteilen scheint die im Dienst der Restitution wirkende Fibrinolyse zu überfordern und damit den Weg für eine überschießende Koagulation freizugeben. Dadurch wird eine zelluläre und gewebliche Resorption mit abschließender narbiger Gewebsdestruktion hervorgerufen.

Im Rahmen einer sich verstärkenden Schädigung des Alveolarsystems erschöpfen sich auch andere Kompensationsmechanismen des spezifischen Lungenparenchyms, z.B. die Phagozytosepotenz der Alveolarmakrophagen, die Drainagekapazität der Lymphgefäße für Proteine, hochmolekulare und korpuskuläre Substanzen (LASCH und KNORPP, 1973).

Besondere histomechanische Gegebenheiten des Lungenparenchyms aggravieren den circulus vitiosus der Schädigung der Blut-Luft-Schranke, da bei Verlust der oberflächenaktiven Substanz durch Nekrose der granulären Alveolarepithelien in Kombination mit der erhöhten Kapillarpermeabilität und des erniedrigten onkotischen Druckes des Blutes ein gewaltiger Sog in Richtung des Alveolarlumens entsteht (HARTUNG et al., 1971; BENZER u. BAUM, 1973). Dadurch erklärt sich nicht nur eine weitere pathogenetische Komponente für die PHM-Bildung, sondern auch für die Atelektasen, die sich klinisch als Complianceerniedrigung, Reduktion der freien Residualkapazität und Ventilations- und Perfusionsverteilungsstörung, d.h. Shunt- und Totraumvergrößerung, letztlich in der progressiven, therapierefraktären arteriellen Hypoxämie manifestieren (GEIGER u. GIELCHINSKY, 1971; POWERS et al., 1972).

Angaben über das Vorkommen von Atelektasen müssen große Zurückhaltung erfahren, da sie wie unter anderen tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt haben (FRATT, 1965), postmortal in Abhängigkeit

dem Zeitraum zwischen finaler Apnoe und Fixierung der Lungen entstehen können (WINTER u. SMITH, 1972; KEUTH, 1970).

Morphometrische Studien an Neugeborenenlungen mit und ohne PHM deuten allerdings doch auf signifikante Unterschiede betreffs des Luftraumvolumens (LAUWERYNS et al., 1971).

Geringeres Auftreten von Atelektasen konnten im Zusammenhang mit steigendem Alter beobachtet werden (CAPERS, 1961; MACHA u. MASSHOFF, 1972; BERGOFSKY, 1972), was man sich u.a. durch die Zunahme des negativen intrathorakalen Druckes bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, Kyphoskoliose, Pleuraverwachsungen, aber auch schon bei altersphysiologischen Veränderungen wie Thorax- und Lungengerüststarre erklärt, alles Faktoren, die für die Entstehung des Emphysems in Betracht gezogen werden. Möglicherweise könnten auch die von uns beobachteten zystoiden Erweiterungen im Lungenparenchym, wahrscheinlich der Ductus alveolares und der Bronchioli terminales, Zeichen intravital entstandener Atelektasen sein, da nach v.HAYEK (1970) die Verkleinerung eines Lungenabschnittes innerhalb des geschlossenen Thorax nur durch die Dehnung anderer Teile ermöglicht werden kann ("swiss cheese atelectasis", ESTERLY u. STEIN, 1970; "Honigwabenlunge").

Aufgrund der ätiopathogenetischen Erörterung der Schädigung des Alveolarseptums als Voraussetzung der PHM-Bildung sowie der Betrachtung der PHM-Morphe im Rahmen allgemeinpathologischer, gesetzmäßiger humoraler, zellulärer und geweblicher Reaktionen auf Oberflächenläsionen möchten wir die PHM prinzipiell als lokal und lokal-systemisch inszenierte Antwort des Organismus auf Verletzungsreize

deuten, die teleologisch gesehen eine Schutzfunktion ausüben (FUJIKURA, 1972), bei überschießender Bildung aber zur Parenchymzerstörung führen.

Damit stellen wir uns in Gegensatz zu der Hypothese von BLEYL u. Mitarb. (1971 c, 1973), die die generalisierte plasmatische Hyperkoagulabilität für eine unabdingbare Voraussetzung der PHM halten.

In Analogie zur Ätiologie der generalisierten Gerinnungsaktivierung beim Riesenhämangiom, dem Kasabach-Merritt-Syndrom (MÜLLER-BERGHaus, 1971) möchten wir zu bedenken geben, ob die Lunge mit einer ausgedehnten Schädigung der Blut-Luft-Schranke und lokaler intra- und extravasaler Fibrinbildung nicht Auslöser einer generalisierten Hyperkoagulabilität bzw. Verbrauchskoagulopathie sein kann. Primär wäre das z.B. vorstellbar bei der Virus-pneumonie, sekundär bei allen akuten Krankheitsereignissen mit inadäquater kapillärer Perfusion, die nach erfolgreicher Wiederherstellung der Vitalfunktionen in eine respiratorische Insuffizienz abgleiten. Die Schädigung des Alveolareseptums entsteht möglicherweise aufgrund übermäßiger Einschwemmung hypoperfusionsbedingter Stoffwechselprodukte ("wash out acidosis", MOORE, 1973; "wash out of accumulated metabolites", STROMBERG u. WIEDERHIELM, 1973) und zirkulierender vasoaktiver Peptide (CLOWES, 1973) und wird tertiär ohne Zweifel durch hohe Sauerstoffkonzentrationen bei künstlicher Beatmung vorangetrieben.

5.8 Die pathognomonische Wertigkeit der PHM

Bei der Frage nach der Bedeutung der PHM kamen wir aufgrund der oben geschilderten allgemeinpathologischen Überlegungen zu der Hypothese, daß die semiquantitativ und qualitativ hinsichtlich der Ge-

websreaktion differenzierte PHM-Morphe Rückschlüsse auf die Intensität und Dauer, nicht aber auf die Art der die Blut-Luft-Schranke schädigenden Faktoren erlaube. Angeregt durch klinische Analysen von SAFAR u.Mitarb.(1972); ORELL (1971) und COLMAN u.Mitarb.(1972) begaben wir uns auf die Suche nach potentiell lungenschädigenden Faktoren. In Anlehnung an diese Autoren postulierten wir, daß bei einem hochgradigen PHM-Befall und Vorkommen der alveolarseptalen Fibrose eine langdauernde und/oder sehr intensive Schädigung der Lunge vorausgegangen sein müßte. Diese Annahme scheint sich durch überzufällige Häufung bei Vergleich der PHM-Morphe und anderer pulmonaler Dyshorie-Befunde, die auf eine hochgradige Schädigung des Alveolarseptums hinweisen, mit Merkmalen zu bestätigen, die unserer Meinung nach indirekte Hinweise auf die Intensität und Dauer der lungenschädigenden Einflüsse liefern.

Hochgradiger PHM-Befall, alveolarseptale Fibrose sowie intraalveoläre Hämorrhagie und Alveolar-epithelproliferation fanden sich signifikant häufiger mit ansteigender Überlebenszeit unter der Therapie, mit ansteigender Überlebenszeit unter künstlicher Beatmung, mit ansteigender Dauer der irreversiblen Lungeninsuffizienz und signifikant häufiger mit ansteigender Anzahl von interkurrenten pulmonalen Komplikationen, bei Patienten mit Reoperationen sowie septischen Komplikationen. Die Kongruenz der Überlebenszeit der Patienten unter der Therapie und des allgemeinpathologisch geschätzten Alters der PHM und DIG aufgrund ihrer differenzierten Morphologie bestärkt die Auffassung, daß der primäre Anlaß zur Entstehung der PHM mit den primären akuten generalisierten und/oder lokalen pulmonalen Mikro-

zirkulationsstörungen im Rahmen des initialen Krankheitsereignisses zusammenhängt.

Die differenzierte Morphologie der PHM kann somit als unspezifischer Gradmesser für die alveolarseptale Toxizität der verschiedenen Noxen dienen.

Als wichtiger Hinweis auf die pathognomonische Wertigkeit der PHM muß auch das signifikant häufigere Vorkommen der PHM des Proliferations- und Narbenstadiums sowie des semiquantitativ hochgradigen PHM-Befalls bei Fällen angesehen werden, an deren Tod in der Epikrise die respiratorische Insuffizienz als mit- bzw. hauptverantwortlich bezeichnet wurde.

Die nicht vorhandene Korrelation zwischen PHM-Morphe und überdurchschnittlichem Lungengewicht läßt daran denken, daß die intravasale und extravasale Fibrinablagerung in der Lunge nur als ein Faktor neben dem interstitiellen Ödem an der Gewichtssteigerung der Lungen beteiligt ist. In unserem Untersuchungskollektiv lag das Durchschnittsgewicht bei 1620 g. CAPERS (1961) fand ein durchschnittliches Gesamtgewicht der Lungen von 830 g, ASBAUGH u. Mitarb. (1967) von 2110 g und MARTIN u. Mitarb. (1969) von 1780 g. REGELE (1967) beschrieb in einem Fall über 6000 g schwere Lungen.

Zwischen Lungengewicht und Art und Dauer der Therapie bestand eine signifikante Abhängigkeit. Möglicherweise läßt sich dieses Ergebnis durch die Überinfusion und die unter der künstlichen Beatmung sich entwickelnde Wasserretention der Lunge erklären (SLADEN et al., 1968; ABRAMS et al. 1973).

6. Zusammenfassung der Ergebnisse

und Schlußfolgerungen

1. Unter 1466 unausgewählten Obduktionsfällen (Kinder und Erwachsene zwischen 6 und 85 Jahren) der Jahre 1971 und 1972 fanden sich 100 Fälle mit typischen pulmonalen hyalinen Membranen (PHM). Das entspricht einem prozentualen Vorkommen von 6,8 %.
2. Die PHM wurden nach Art und Ausmaß der vom Alveolarseptum ausgehenden Resorptionsveränderungen in drei Stadien eingeteilt. Es fanden sich in 45 Fällen PHM des exsudativen (I), in 39 Fällen PHM des proliferativen (II) und in 16 Fällen PHM des Narbenstadiums (III). In 49 Fällen konnten die PHM einem einzigen Stadium (überwiegend dem Stadium I) zugeordnet werden, in 51 Fällen waren mehrere Stadien nebeneinander nachweisbar.
3. Der PHM-Befund wurde auch semiquantitativ differenziert. Der Befall war in 8 Fällen geringgradig, in 33 Fällen mittelgradig und in 59 Fällen hochgradig.
4. In einer systematischen Untersuchung wurde nachgewiesen, daß bei der routinemäßigen Lungengewebsentnahme im Rahmen der Sektion semiquantitativ und qualitativ nicht repräsentative Bezirke getroffen werden können.
5. Neben PHM fanden sich folgende histomorphologische Zeichen der Schädigung des Alveolarseptums, die gewisse Rückschlüsse auf die Art und das Ausmaß der Permeabilitätsstörung der Blut-Luft-Schranke erlauben. Kapillarkongestion (96 Fälle), perivaskuläres und interstitielles Ödem (93 Fälle),

Lymphangiektasie (80 Fälle), intraalveoläres Ödem (96 Fälle), Erythrozytendiapedese (82 Fälle), Mikroatelektase (95 Fälle) und Alveolarmakrophagozytose (82 Fälle) interpretierten wir als Zeichen der Grenzflächenstörung per diapedesin, während intraalveoläre Hämorrhagie (33 Fälle), Alveolarepithelproliferation (43 Fälle), zystoide Dilatation terminaler Atemwegsabschnitte (14 Fälle) und Pseudo-septenbildung (15 Fälle) im Zusammenhang mit einer schweren Schädigung des Alveolarseptums per rhexin gesehen wurden.

6. In 88 Fällen fanden sich in den Gefäßen der Alveolarsepten disseminierte intravasale Gerinnsel (DIG), davon in 59 Fällen frische, in 29 Fällen ältere, resorptiv veränderte Gerinnsel.
7. Auch andere Organe wurden nach DIG durchsucht. Nach der Lunge mit dem häufigsten Befall folgten Leber (66 Fälle), Milz (50 Fälle), Herz (46 Fälle) und Niere (39 Fälle). Nur in drei Fällen konnten in keinem Organ DIG gefunden werden.
8. Pathologisch-anatomische Schockäquivalente fanden sich in der Niere bei 96 Fällen, in der Leber bei 56 Fällen und in der Magenschleimhaut bei 27 Fällen. Ein Fall bot eine blande, verruköse Endokarditis, sogenannte Schockendokarditis.
9. Das Lungengewicht betrug durchschnittlich 1620 g, in 59 Fällen über 1000 g, davon in 4 Fällen über 3000 g.
10. Aufgrund der erhobenen Befunde ergaben sich Hinweise auf ätiopathogenetische Zusammenhänge zwischen PHM, DIG und Schock.
11. In einer retrospektiven Analyse wurde der klinische Verlauf aller Fälle hinsichtlich lungenschädigender Einflüsse insbesondere im Rahmen von Schockerignissen und deren Folgezuständen unter der The-

rapie untersucht. Dabei wurde eine Charakterisierung der Ausgangslage des Organismus sowie der Intensität und Dauer der Einwirkung lungenschädigender Faktoren angestrebt.

12. Bei einem Durchschnittsalter von 55,6 Jahren fanden sich in der Altersverteilung zwei Gipfel (um das 25. und das 65. Lebensjahr). Die größte Altersgruppe mit 71 Patienten war die der 50-85-Jährigen. Die Geschlechtsverteilung war nahezu ausgeglichen.
13. Kardiale Vorerkrankungen bestanden bei 77 Patienten, pulmonale bei 70 Patienten, Adipositas in 41 und Diabetes mellitus in 10 Fällen. Bei 54 Patienten mußten vorbestehende, chronische Mikrozirkulationsstörungen angenommen werden (aufgrund von Krebsleiden, vorausgegangenen Operationen, Urämie, Bestrahlung, zytostatischer Therapie, Leberzirrhose und immunpathologischen Erkrankungen).
14. Die akuten Krankheitereignisse ließen sich zwanglos folgenden Schocksyndromen zuordnen: kardiogen (14 Fälle überwiegend mit Myokardinfarkt), toxisch (6 Fälle mit exogenen Intoxikationen), zentrogen (4 Fälle mit neurochirurgischen Erkrankungen), traumatisch-hämorrhagisch (4 Fälle mit multiplem Trauma), postoperativ-septisch (56 Fälle mit abdominalchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Erkrankungen), postperfusionell-hämorrhagisch-kardiogen (5 Fälle mit herzchirurgischen Erkrankungen) und protrahiert hypoxämisch (11 Fälle mit malignen systemischen und immunpathologischen Erkrankungen). Insgesamt 63 Patienten wurden operativ, 8 zytostatisch behandelt, 7 Patienten wurden massiv bestrahlt.
15. Die durchschnittliche Überlebenszeit unter der Therapie betrug 12 Tage (zwischen 20 Stunden und 112 Tagen). Auf Intensivpflegeeinheiten verstarben 89 Patienten.

16. Hinweise auf Intensität und Dauer lungenschädigender Faktoren ergaben sich aus folgenden klinischen Angaben. Insgesamt 82 Patienten mußten künstlich beatmet werden. Soweit angegeben, wurden dabei in 68 Fällen druckgesteuerte Geräte ohne exakte Sauerstoffbeimischung, in 12 Fällen volumengesteuerte Geräte verwendet. Aufgrund unserer Kenntnis der technischen Ausstattung der verwendeten Respiratoren mußte in 79 Fällen eine maximale inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 100 % angenommen werden.
17. Die durchschnittliche Beatmungsdauer lag bei 4 1/2 Tagen (zwischen 4 Stunden und 28 Tagen). 45 Patienten mußten unmittelbar im Anschluß an das akute Krankheitsereignis beatmet werden.
18. Bei 46 der beatmeten Patienten stellte sich eine progressive, therapieresistente Lungeninsuffizienz ein, in 19 Fällen direkt im Zusammenhang mit dem akuten Krankheitsereignis. Sie führte in durchschnittlich 32 Stunden (zwischen 6 Stunden und 5 Tagen) zum Tode.
19. Bei 50 der 63 Patienten traten postoperativ hämorrhagische und septische Komplikationen auf. 30 Patienten mußten ein- bis dreimal reoperiert werden. Bei 80 Patienten fanden sich eine bis mehrere pulmonale Komplikationen, bei 80 Fällen Bronchopneumonie, in 11 Fällen kombiniert mit Pilzpneumonie, in zwei Fällen eine interstitielle Pneumonie, bei 27 Patienten Makroatelektasen, bei 24 Fällen Aspiration, bei 8 Patienten Pneumothorax, 37 Patienten wurden überwiegend sekundär tracheotomiert.
20. Bei 70 Patienten fielen die Thrombozyten interkurrent unter 100.000 pro mm³ ab. Eine damit im Zusammenhang stehende hämorrhagische Diathese führte in 27 Fällen zu der Diagnose der akuten Verbrauchskoagulopathie. 77 Patienten wurden Blutkonserven trans-

fundiert, 28 Patienten mehr als fünf Liter insgesamt.

21. In 88 Fällen konnte aufgrund der klinischen Angaben präfinal ein protrahierter, irreversibler, durchschnittlich 45 Stunden (zwischen 6 Stunden und 4 Tagen) andauernder Schockzustand festgestellt werden. Ein solcher konnte bei den restlichen Patienten wegen fehlender klinischer Angaben nicht ausgeschlossen werden.
22. In der klinischen Analyse zeigte sich, daß das Krankheitsgeschehen bei PHM-positiven Fällen von meist rezidivierenden Schockzuständen dominiert wurde. Entweder restituierte sich der Schockzustand trotz aller therapeutischen Bemühungen nach einer Latenzphase selbst oder er wurde durch therapeutisch bedingte Komplikationen restituiert bzw. perpetuiert.
23. Die irreversible Lungeninsuffizienz stellte das gemeinsame Endstadium einer komplizierten, generalisierten Mikrozirkulationsstörung dar, die sich meist im Rahmen eines heterogenen Schockgeschehens entwickelt hatte, in Einzelfällen aber auch primär durch lokale pulmonale Noxen wie Viren und Strahlen ausgelöst worden war.
24. Schließlich wurden morphologische und klinische Befunde zueinander in Beziehung gesetzt, um Hinweise auf die pathognomonische Wertigkeit der PHM zu erhalten. Das Narbenstadium als Zeichen einer hochgradigen Schädigung des Alveolarseptums fand sich bei 2 Fällen mit multiplem Trauma, bei 2 Fällen mit exogener Intoxikation, bei einem Fall mit operierter Aortenstenose, bei 9 Fällen mit überwiegend septisch komplizierten abdominal-chirurgischen Erkrankungen, bei einem Fall mit maligner Hypertonie und Myokardinfarkt und bei einem nicht beatmeten Fall mit be-

strahltem, metastasierendem Mammakarzinom.

25. Bei reoperierten Patienten, bei Fällen, deren Verlauf septisch kompliziert war und solchen mit steigender Anzahl pulmonaler Komplikationen wurden PHM des Narbenstadiums signifikant häufiger angetroffen. Alle 15 beatmeten Fälle mit PHM des Narbenstadiums waren tracheotomiert worden und zeigten pathologisch-anatomisch bronchopneumonische Befunde.
26. Bei Fällen mit einer Überlebenszeit unter der Therapie bis 48 Stunden fand sich nur das exsudative Stadium der PHM, bei Fällen, die 3 bis 6 Tage behandelt wurden, nur das exsudative und proliferative PHM-Stadium. Das Narbenstadium der PHM trat erst bei Fällen auf, die mehr als 7 Tage unter der Therapie überlebten.
Semiquantitativ hochgradiger PHM-Befall, gleichzeitiges Vorkommen mehrerer Stadien, intraalveoläre Hämorrhagie, Alveolarepithelproliferation und resorptiv veränderte pulmonale Mikrothromben fanden sich erst bei Patienten, die mehr als 3 Tage das akute Krankheitsereignis überlebten.
27. Bei Fällen mit einer Beatmungsdauer bis 48 Stunden fand sich das exsudative und proliferative PHM-Stadium, bei Fällen, die länger als 3 Tage beatmet worden waren, das Narbenstadium der PHM und Alveolarepithelproliferation.
Das nach morphologischen Befunden geschätzte Alter der PHM kongruierte eher mit der Überlebenszeit unter der Therapie als mit der Beatmungsdauer.
28. Unter den 18 nicht beatmeten Fällen fand sich nur ein Fall mit PHM des Narbenstadiums (metastasierendes Mammakarzinom mit Pleuritis carcinomatosa, langfristige Bestrahlung und kombinierte Zytostatikatherapie). Dies wurde als Bestätigung der Auffas-

sung von MACHA und MASSHOFF gewertet, daß die künstliche Beatmung die Beseitigung der PHM kompliziere. Außerdem sahen wir darin einen Hinweis auf die pulmonale Toxizität von Strahlen und Zytostatika.

29. PHM des Narbenstadiums traten häufiger mit steigender Dauer der irreversiblen Lungeninsuffizienz und des präfinalen Schocks auf.
30. Aufgrund der angeführten klinisch-pathologischen Abhängigkeiten sind die PHM in ihrer nach Stadien differenzierten Morphologie ein indirekter Maßstab für das Ausmaß und die Dauer der Lungenschädigung im Rahmen von verschiedenen Krankheitsprozessen, in unserem Untersuchungskollektiv überwiegend von rezidivierenden Schockzuständen.
31. Hinsichtlich der Art der pulmonalen Noxen und deren Rangordnung besitzen die PHM keine Aussagekraft, da sie das Produkt einer gesetzmäßig ablaufenden, unspezifischen Gewebsreaktion sind, die durch die verschiedensten Noxen hervorgerufen wird.
32. PHM verstehen wir allgemeinpathologisch als Wundflächenverschorfung nach hämatogener und/oder aerogener Verletzung der Blut-Luft-Schranke. Bei unkompliziertem Krankheitsverlauf erfolgt eine Restitutio ad integrum ("Heilung unter dem Schorf"), bei kompliziertem Verlauf mit rezidivierender Schädigung des Alveolarseptums entwickelt sich eine alveolarseptale Vernarbung.

7. Schrifttum

1. ABLOW, R.C. and M.M.ORZALESI: Localized roentgenographic pattern of hyaline membrane disease. Am.J.Roentgenol.Radium Ther.Nucl. Med. 112,23 (1971).
2. ABRAMS, J.S., R.S.DEAN, J.H.DAVIS: Adverse effect of salt and waterretention on pulmonary function in patients with multiple trauma. J.Trauma 13,788 (1973)
3. ADAMSON, I.Y.R., and D.H.BOWDEN: Sialomucin and pulmonary cell injury. Ultrastructural and cytochemical studies in mice exposed to oxygen.Arch.Path.92,273 (1971)
4. ADAMSON, I.Y.R., BOWDEN, D.H., and J.P. WYATT: A pathway to pulmonary Fibrosis. An ultrastructural study of mouse and rat following radiation to the whole body and hemithorax. Amer.J.Path. 58, 481(1970)
5. ADELHEIM, R.: Beiträge zur Pathologischen Anatomie und Pathogenese der Kampfgasvergiftung. Teil I. Virch.Arch.path.Anat.236, 309(1922)
6. ADELHEIM, R.: Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der Kampfgasvergiftung. Teil II. Virch.Arch.path.Anat.,240,417 (1923)
7. AHNEFELD, F.W.: Der Schock. In: Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie. R.FREY, W.HÜGIN und O. MAYRHOFER (Hrsg.)pp.503 (3.Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972)

8. AMBRUS, C.M., D.H.WEINTRAUB, D.DUNPHY, J.E.DOWD, J.W.PICKREN, K.R.NISWANDER and J.L. AMBRUS: Studies on hyaline membrane disease. I.Fibrinolysin system in pathogenesis and therapy.Pediatrics 32, 10 (1963)
9. ASHBAUGH, D.G., D.B. BIGELOW, T.L.PETTY and B.E. LEVINE: Acute respiratory distress in adults.Lancet 2, 319 (1967)
10. ASHBAUGH, D.G.,T.L.PETTY, D.B.BIGELOW and T.M. HARRIS: Continuous positive-pressure breathing (CPPB) in adult respiratory distress syndrome. J.Thorac.cardiovasc. Surg.57,31 (1969)
- 11.ASHBAUGH, D.G.and T.L.PETTY: Sepsis complicating the acute respiratory distress syndrome. Surg.Gynecol.Obstet.135,865 (1972)
12. ASTRUP,T.: Blood coagulation and fibrinolysis: an ubiquitous defense mechanism of multiple regulated pathways. In:Thrombosis: mechanism and control. K.M. BRINKHOUS(ed.) pp 83 (F.K.Schattauer, Stuttgart, New York 1973)
13. AVERY, M.E. and J.MEAD: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am.Med.Ass.J.Dis.Child. 97,517(1959)
14. AVERY, M.E. and S.SAID: Surface phenomena in lungs in health and disease. Medicine 44, 503(1965)
15. BACK, N.H., H.WILKENS and R.STEGER: Proteinasen und Proteinasenhemmer in experimentellen Schockzuständen. Sonderdruck aus: Ann. N.Y.Acad.Sci. 146,491(1968)

16. BAER, D.M. und J.J.OSBORN: Postperfusion pulmonary congestion syndrome. Amer.J.Clin. Path. 34,442(1960)
17. BARBER, R.F., J.LEE and W.K.HAMILTON: Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients with irreversible brain damage. New Engl.J.Med. 283,1478(1970)
18. BAUM,M., E.MÜLLER, K.STEINBEREITHNER und A. WINDISCH: Ein Mischgerät zur kontinuierlichen Einstellung des O₂-Gehaltes im Atemgas für druckgesteuerte Respiratoren. Anesthesist 19, 353 (1970)
19. BEDROSSIAN, C.W.M., M.A.LUNA, B.McKAY and B. LIGHTIGER: Ultrastructure of pulmonary bleomycin toxicity. Cancer 32,44(1973)
20. BENEKE, G. und W.SCHMITT: Organisationsvorgänge nach akutem Gefäßverschuß durch Thromben und Emboli. Therapiewoche 21, 3239 (1971)
- 21.BENZER, H., J.LEMBERG und H.REGELT: Oberflächenspannung in der Lunge und hyaline Membranen-Krankheit. Wien.Klin.Wschr.81 (1969)
22. BENZER, H. und M.Baum: Bedeutung des Antiateletasiefaktors für die Dauerbeatmung. In: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. K.WIEMERS und K.L.SCHOLLER (Hrsg.) pp 181 (G.Thieme, Stuttgart 1973)
23. BERGOFISKY, E.H.: Pulmonary insufficiency after non-thoracic trauma: shock lung.Amer.J.Med. Sci. 264,93 (1972)

24. BLEYL, U. und C.M. BÜSING: Disseminierte intravasale Gerinnung und perinataler Schock. Verh.dtsch.Ges.Path.53,495(1969)
25. BLEYL, U. und W.W.HÖPKER: Disseminierte intravasale Gerinnung und pulmonale hyaline Membranen bei connatalen cyanotischen Herzfehlern. Virch.Arch.Abt.A.Path.Anat. 350,225(1970a)
26. BLEYL, U.: Vergleichende Untersuchungen an Erwachsenen und Neugeborenen zur Entstehung pulmonaler hyaliner Membranen. Verh.dtsch.Ges.Path.54, 340(1970b)
27. BLEYL, U.: Pathomorphologie und Pathogenese des Atemnotsyndroms. Verh.dtsch.Ges.Path.55, 39 (1971a)
28. BLEYL, U. und C.M.BÜSING: Perpetuation des Schocks durch die Schocklunge. Zschr.prakt.Anästh. Wiederbeleb.6,249(1971b)
29. BLEYL, U., K.HEILMANN und D.ADLER: Generalisierte plasmatische Hyperkoagulabilität und pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen. Klin.Wschr.49,71(1971c)
30. BLEYL, U. und C.M.BÜSING: Pathogenese pulmonaler hyaliner Membranen. In: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. K.WIEMERS und K.L.SCHOLLER (Hrsg.) pp 19 (G.Thieme, Stuttgart, 1973)
31. BOHLE,A.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. Verh.dtsch.Ges.Path. 49,54(1965)
32. BREDENBERG,C.E., P.M.JAMES, J.COLLINS, R.W.ANDERSON, A.M.MARTIN and R.M.HARDAWAY: Respiratory failure in shock.Ann.Surg.169,392(1969)

33. BREEMEN, V.L. van, H.B. NEUSTEIN and P.D. BRUNS: Pulmonary hyaline membranes studied with electronmicroscope. Am.J.Path.33,769(1957)
34. BRENDEL, W. und G.L. HABERLAND: Schlußbemerkungen. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 5. Proteinaseinhibition in der Schocktherapie. W.BRENDEL und G.L.HABERLAND (Hrsg.) pp 313(F.K.Schattauer, Stuttgart - New York 1972)
35. BROWN, A.A. and D.A. WILLOUGHBY: Morphologische Veränderungen der Rattenlunge bei drei Schocktypen. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 6. Die Schocklunge. HABERLAND, G.L. und D.H. LEWIS (Hrsg.) pp 21(F.K.Schattauer, Stuttgart - New York 1973)
36. BÜTTGEN, H. und V. ZUMTOBEL: Zum Problem der sog. Respiratorlunge. Zbl.allg.Path.path. Anat.114,608(1971)
37. BURRI, C. und M. ALLGÖWER: Klinische Erfahrungen mit der Messung des ZVD. Schweiz.med.Wschr. 97,1414(1967)
38. CAPERS, T.H.: Pulmonary hyaline membrane formation in the adult. Am.J.Med.31,701(1961)
39. CHU, J., J.A. CLEMENTS, M.H. KLAUS, A.V. SWEET, M.A. THOMAS and W.H. TOOLEY: The pulmonary hypoperfusion syndrome. Pediatrics 35,733(1965)
40. CLEMENTS, J.A.: Surfactant in pulmonary disease. New Engl.J.Med.272,1336(1965)
41. CLOWES, G.H.A. jr., M. McNICOL, H. VOSS, K. ALTUG und C. SARAIVIS: Plasmafaktoren(wahrscheinlich Peptide), welche eine Pneumonitis und Stoffwechselstörungen bei der schweren

- Sepsis auslösen, und ihre Hemmung durch Trasylol. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 5. Proteinaseinhibition in der Schocktherapie. W.BRENDEL und G.L.HABERLAND (Hrsg.) pp 217 (F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1972)
42. CLOWES, G.H.A., jr.: Die Lungenreaktion auf zirkulierende Stoffe bei posttraumatischen und septischen Zuständen. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 6. Die Schocklunge. G.L.HABERLAND und D.H. LEWIS (Hrsg.) pp 71 (F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1973)
43. COLMAN, R.W., S.J.ROBBOY and J.D.MINNA: Disseminated intravascular coagulation (DIC). An approach. Amer.J.Med. 52, 679 (1972)
44. CROPP, G.J.A.: Effect of high intraalveolar O₂-tensions on pulmonary circulation in perfused lungs of dogs. Amer.J.Physiol. 208, 130 (1965)
45. DAWES, G.S., E.HIBBARD and W.F.WINDLE: Asphyxia at birth and brain damage. J.Physiol. 171, 80 (1964)
46. DEUTSCH, E. und K.LECHNER: Die Klinik der manifesten generalisierten intravaskulären Gerinnung. In: Generalisierte intravaskuläre Gerinnung. Beeinflussung der Hämostase durch gefäßaktive Pharmaka. L.ROKA (Hrsg.) pp 57 (F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1971)
47. DIDISHEIM, P., E.J.BOWIE and C.A.OWEN: Intravascular coagulation fibrinolysis (ICF) syndrome and malignancy: historical

- review and report of two cases with metastatic carcinoid and with myelomonocytic leukemia. In: Disseminated intravascular coagulation. E.F.MAMMEN, G.F.ANDERSON and M.I.BARNHART (eds.) pp 215 (F.K.Schattauer, Stuttgart - New York 1969)
48. DILLER, W., R.F.BILS, G.KIMMERLE und F.HUTH: Die Frühphase der Phosgenvergiftung im lichtmikroskopischen, elektronenmikroskopischen, röntgenologischen und klinischen Bild. Virch.Arch.Abt.A.Path.Anat.348, 230(1969)
49. DOERR, W. und G.QUADBECK: Allgemeine Pathologie pp 21 (Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1970)
50. EISENBACH, J., F.TSCHIRKOV und H.HEINE: Zur Beeinflußbarkeit des postischämischen Lungenödems durch Trasylol. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 6.Die Schocklunge. G.L.HABERLAND und D.H.LEWIS (Hrsg.) pp 193 (F.K.Schattauer, Stuttgart - New York 1973)
51. EPLING, G.P. and J.W.WILSON: Uniformity of sequences in pulmonary alveolar necrosis. Am. J.Vet.Res.32,471(1971)
52. ERDÖS, E.G. und A.R.JOHNSON: Beziehungen zwischen Histaminfreisetzung und vasoaktiven Peptiden. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 6.Die Schocklunge. G.L.HABERLAND und D.H.LEWIS (Hrsg.) pp 129 (F.K.Schattauer, Stuttgart - New York 1973)
53. ESTERLY, J.R. and A.O.STEIN: Respiratory failure in a full-term infant. J.Pediat.77,508(1970)

54. FATTAL, G.A. and J.P. WYATT: The intensive care unit and the pathology of progress. Path. Annual 4, 43 (1969)
55. FRICSAY-v. TELBICZ, M.: Die pulmonale Form des Lupus erythematosus disseminatus acutus. Schweiz. med. Wschr. 1956, 269 (1956)
56. FUJIKURA, T.: Pulmonary hyaline membranes: killer or protector. Pediatrics 49, 639 (1972)
57. GAGEL, Ch. , M. LINDER, G. MÜLLER-BERGHHAUS and H.G. LASCH: Virus infection and blood coagulation. Thrombos. Diathes. haemorrh. 23, 1 (1970)
58. GEIGER, J.P. and I. GIELCHINSKY: Acute pulmonary insufficiency. Arch. Surg. 102, 400 (1971)
59. GIESEKING, R.: Elektronenmikroskopische Befunde beim Atemnotsyndrom. Verh. dtsch. Ges. Path. 55, 22 (1971)
60. GITLIN, D. and J.M. CRAIG: The nature of the hyaline membrane in asphyxia of the newborn. Pediatrics 17, 64 (1956)
61. GROLL, H.: Anatomische Befunde bei der Vergiftung mit Phosgen (Kampfgasvergiftung). Virch. Arch. path. Anat. 231, 480 (1921)
62. GRUENWALD, P.: The pathology of perinatal distress. A.M.A. Arch. Path. 60, 150 (1955)
63. HABERMANN, E., F. SAILER und J. MÜLLER: Nachweismethoden und pathophysiologische Bedeutung der Kinine im Schock. In: Schock. Stoffwechseländerungen und Therapie. W.E. ZIMMERMANN und I. STAIB (Hrsg.) pp 271 (F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1970)

64. HARDAWAY, R.M.: Syndromes of disseminated intravascular coagulation (Ch.C.Thomas, Springfield 1966)
65. HARDAWAY, R.M.: Shock lung. Int.Surg. 58, 311 (1973a)
66. HARDAWAY, R.M.: Disseminated intravascular coagulation as a possible cause of acute respiratory failure. Surg.Gynecol. Obstet. 137, 419 (1973 b)
67. HARMS, D. und H. LEHMANN: Untersuchungen über die periphere Mikrothrombose in einem unausgewählten Sektionsgut. Virch. Arch. Path. Anat. 347, 57 (1969)
68. HARMS, D. und E. HELLMANN: Über die Bedeutung der postmortalen Fibrinolyse für den Nachweis einer peripheren Mikrothrombose. Klin. Wschr. 49, 648 (1971)
69. HARTUNG, W., B. CARMANN und W. WIERICH: Zur Pathogenese der Ventilationsstörungen beim Atemnotsyndrom. Verh. dtsch. Ges. Path. 55, 79 (1971)
70. HAYEK, H.v.: Die menschliche Lunge (2. Auflage, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1970)
71. HAYMAKER, W. and C. DAVISON: Fatalities resulting from exposure to simulated high altitudes in decompression chambers: a clinico-pathologic study of 5 cases. Neuropath. Exp. Neurol. 9, 29 (1950)
72. HENRY, J.N.: The effect of shock on pulmonary alveolar surfactant. Its role in refractory insufficiency of the critically ill or severely injured patient. J. Trauma 8, 756 (1968)

73. HERNÁNDEZ-RICHTER, H.J. und H.STRUCK: Die Wundheilung. Theoretische und praktische Grundlagen (G.Thieme, Stuttgart 1970)
74. HERRMANN, R.E., G.I.OGURA, E.S.JOHNSON, H.W.TOLE and W.C.WHITE: Respiratory deaths associated with asian influenza epidemic. J.Amer.Med.Ass.166,467(1958)
75. HERZOG, H. und R.KELLER: Postoperative Lungeninsuffizienz. Der Chirurg 42,156(1971)
76. HILL, J.D., T.G.O'BRIEN, J.J.MURRAY, L.DONTIGNY, M.L.BRAMSON, J.J.OSBORN and F.GERBODE: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung-syndrome). Use of the Bramson membrane lung. New Engl. J.Med.286,629(1972)
77. HILL, K.: Zur Pathomorphologie der posttraumatischen pulmonalen Insuffizienz. Anaesthesist 19, 332(1970)
78. HOCHHEIM, K.: Über einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehungen derselben zur Aspiration von Fruchtwasser. Zbl.allg.Path.path.Anat.537(1903)
79. JANSSEN, H.H.: Postoperative Schäden aus der Sicht des Pathologen. Verh.dtsch.Ges.Path. 56,233(1972)
80. JENNINGS, F.L. and A.ARDEN: Development of experimental radiation pneumonitis. Arch. Path.71,437 (1961)
81. KAPINCI, Y., E.R.WEIBEL, H.P.KAPLAN and F.R.RONBINSON: Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. II.Ultrastructural and

- morphometric studies. Lab.Invest.20,
101 (1969)
82. KAPLAN,H.P., F.R.ROBINSON,Y.KAPANCI and E.R.
WEIBEL: Pathogenesis and reversibility
of the pulmonary lesions of oxygen toxi-
city in monkeys. I.Clinical and light
microscopical studies. Lab.Invest.20,94
(1969)
83. KELLUM,J.M.: Respiratory insufficiency secondary
to acute pancreatitis. Ann.Surg.175,
657(1972)
84. KEUTH,U.: Das Membransyndrom der Früh- und Neu-
geborenen. Experimentelle Medizin, Patho-
logie und Klinik. Bd.16 (Springer, Berlin -
Heidelberg - New York 1965)
85. KEUTH, U.: Das Atemnotsyndrom (Membransyndrom)
und seine Behandlung. Mschr.Kinderheilk.
118,52(1970)
86. KISTLER,G.S., P.R.B.CALDWELL and E.R.WEIBEL: Deve-
lopment of fine structural damage to
alveolar and capillary lining cells in
oxygen-poisoned rat lungs. J.Cell.
Biol.32,605(1967)
87. KLOOS,K., G.MALORNY und G.WULF: Experimentelle
pulmonale hyaline Membranen. Verh.
dtsch.Ges.Path.41,180(1958)
88. KOLARZ,G., H.PIETSCHMANN und H.REGELE: Lungenver-
änderungen unter Busulfantherapie in
einem Fall von chronischer Myelose.
Zbl.allg.Path.113,539(1970)
89. LANCET (Editorial):Hyaline-membrane formation in
the adult lung. Lancet 1,362(1962)

90. LAPP, H. und G. MALECH: über die sog. rheumatische Pneumonie mit pulmonalen hyalinen Membranen. Frankf.Z.Path.69,194(1958)
91. LAPP, H.: Elektronenmikroskopische Befunde an der terminalen Strombahn von Lunge und Niere bei Schock. Med.Welt 22,1180(1971)
92. LASCH, H.G., H.-J.KRECKE, F.RODRIGUEZ-ERDMANN, H.H.SESSNER und G.SCHÜTTERLE: Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie). Folia haemat.6,325(1961)
93. LASCH, H.G., K.HUTH, D.L.HEENE, G.MÜLLER-BERGHaus, M.-H.HÖRDER, H.JANZARIK, C.MITTERMAYER und W.SANDRITTER: Die Klinik der Verbrauchskoagulopathie. Dtsch.med.Wschr.96, 715(1971)
94. LASCH, H.G. und K.KNORPP: Klinik, Pathophysiologie und Therapie des Lungenödems. Dtsch. med.Wschr.98,1434(1973)
95. LAUWERYNS, J., M.DELEERSNYDER and L.BOUSSAUW: A morphometrical study of the aeration of the pulmonary parenchyma in neonatal hyaline membrane disease. Beitr.Path. 144,344 (1971)
96. LIEBERMAN, J.: A unified concept and critical review of pulmonary hyaline membrane formation. Amer.J.Med.35,443(1963)
97. LINDNER, J.: Morphologie, Biochemie und Radiochemie der Entzündung. In: Die Entzündung. Grundlagen und pharmakologische Beeinflussung. R.HEISTER und H.F. HOFFMANN(Hrsg.) pp 178 (Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1966)

98. LONG, D.M., S.I.KIM and W.C.SHOEMAKER: Vascular responses in the lung following trauma and shock. J.Trauma 8,715(1968)
99. LÜSCHER, E.F. and S.L.PFUELLER: Disseminated intravascular coagulation from an immunological viewpoint. In: Immunological mechanisms in blood coagulation, thrombosis and hemostasis. New development in antithrombotic therapy. F.DUCKERT, K.M. BRINKHOUS, S.HINNOM, F.KOLLER, S.SHERRY and J.M.Stengle (eds.) pp 129 (F.K.Schattauer, Stuttgart - New York 1971)
100. LUSTOK, M.J. and J.E.KUZMA: Rheumatic fever pneumonitis: a clinical and pathological study of 35 cases. Ann.intern.Med.44,337(1956)
101. LUTZ, H., R.KLOSE und K.PETER: Untersuchungen zum Risiko der Allgemeinanästhesie unter operativen Bedingungen. Dtsch.med.Wschr.97, 1816(1972)
102. MACHA, H.-N und W.MASSHOFF: Hyaline Membranen in den Lungen von Erwachsenen bei künstlicher Beatmung und ihr Schicksal. Beitr.Path.145,365(1972)
103. MARTIN, A.M., H.SOLOWAY and R.SIMMONS: Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma. J.Trauma 8,687(1968)
104. MARTIN A.M., R.L.SIMMONS and C.A.HEISTERKAMP: Respiratory insufficiency in combat casualties. Ann.Surg.170,30(1969)
105. MASSHOFF, W.: Allgemeine und spezielle Pathologie der Vita reducta. Verh.dtsch.Ges.inn. Med.69,59(1963)

106. McKAY, D.G.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease (Harper and Row, New York - Evanston - London 1965)
107. MEESEN, H.: Organveränderungen nach experimenteller Kohlendioxydvergiftung. Schweiz. Med. Wschr. 77, 1135 (1947)
108. MILLER, H.C. and T.R. HAMILTON: The pathogenesis of the "vernix membrane": Relation to aspiration pneumonia in stillborn and newborn infants. Pediatrics 3, 735 (1949)
109. MITTENECKER, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten (4. Auflage, Franz Deuticke, Wien 1963)
110. MITTERMAYER, C., W. VOGEL, H. BRUCHARDI, H. BIRZLE, K. WIEMERS und W. SANDRITTER: Pulmonale Mikrothrombosierung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie (Schocklunge). Dtsch. med. Wschr. 95, 1999 (1970)
111. MITTERMAYER, C., A. WALDTHALER, W. VOGEL und W. SANDRITTER: Endocarditis verrucosa simplex-thrombotica bei Verbrauchskoagulopathie (Schock, Leukosen, Karzinome). Beitr. Path. 143, 29 (1971)
112. MITTERMAYER, C., K. OHTSUBO, D. BÖTTCHER, M. HAGEDORN und H. NEUHOF: Mikrozirkulationsstörungen durch monoureidhaltige Schlafmittel. Verh. dtsch. Ges. Path. 56, 341 (1972)
113. MITTERMAYER, C., W. VOGEL, W.E. ZIMMERMANN, H. BIRZLE, D. BÖTTCHER und C. SCHWARZ: Pathologisch-anatomische Veränderungen unter Langzeitbeatmung. In: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung K. WIEMERS und K.L. SCHOLLER (Hrsg.) pp 5 (G. Thieme, Stuttgart 1973 a)

114. MITTERMAYER, C., C. THOMAS, R. RENGHOLT, H. SCHÄFER, W. VOGEL, G. MARTINEZ und W. SANDRITTER: Über den Gestaltwandel des Schocksyndroms innerhalb zweier Jahrzehnte. Klin. Wschr. 51, 37 (1973 b)
115. MOOLTEN, S. E.: Pulmonary fibrosis in rheumatic heart disease. Amer. J. Med. 33, 421 (1962)
116. MOORE, F. D., J. H. LYONS, E. C. PIERCE, A. P. MORGAN, P. A. DRINKER, J. D. McARTHUR and G. J. DAMMIN: Post-traumatic pulmonary insufficiency (Saunders, Philadelphia - London - Toronto 1969)
117. MOORE, F. D.: Systemic indicators of the low flow state: Biochemistry and metabolism during tissue hypoperfusion. In: The microcirculation in clinical medicine. R. Wells (ed.) pp 195 (Academic Press, New York - London 1973)
118. MÜLLER-BERGHAUS, G.: Pathophysiologie der manifesten generalisierten intravaskulären Gerinnung In: Generalisierte intravaskuläre Gerinnung. Beeinflussung der Hämostase durch gefäßaktive Pharmaka. L. Róka (Hrsg.) pp 5 (F. K. Schattauer, Stuttgart - New York 1971)
119. NASH, G., J. BLENNERHASSETT and H. PONTOPPIDAN: Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. New Engl. J. Med. 276, 368 (1967)
120. NASH, G., J. A. BOWEN and P. LANGLINAIS: "Respirator Lung": A misnomer. Arch. Path. 91, 234 (1971)
121. National Academy of Sciences-National Research Council: Pulmonary effects of non-thoracic trauma: proceedings of a conference

conducted by the Committee on Trauma,
Division of Medical Sciences. J.Trauma
8 621(1968)

122. NORTHWAY, W.H., jr., R.C.ROSAN and D.Y.PORTER: Pul-
monary disease following respiratory
therapy of hyaline membrane disease:
Bronchopulmonary dysplasia. New Engl.
J.Med.276,357(1967)
123. NUNN, J.F.: Applied respiratory physiology with
special reference to anaesthesia
(Butterworths, London 1969)
124. O'BRIEN, T.G. and D.F.SWEENEY: Interstitial viral
pneumonitis complicated by severe respi-
ratory failure. Chest 63,312(1973)
125. ORELL, S.R.: Lung pathology in respiratory distress
following shock in the adult. Acta Path.
Microbiol.Scand.Section A,79,65(1971)
126. PICHOTKA, J.: Über die histologischen Veränderun-
gen der Lunge nach Atmung von hochkonzen-
triertem Sauerstoff im Experiment. Beitr.
path.Anat.105,381(1941)
127. PIPER, P.G. and L.W.KLEPPE: Hyaline-membrane disease
in the newborn associated with a lower
accessory lung. Arch.Path.65,131(1958)
128. PONTOPPIDAN, H., J.HEDLEY-WHITE, H.H.BENDIXEN,
M.B.LAVER and E.P.RADFORD, jr.: Ventila-
tion and oxygen requirements during pro-
longed artificial ventilation in patients
with respiratory failure. New Engl.J.Med.
273,401(1965)
129. PONTOPPIDAN, H.: Treatment of respiratory failure
in nonthoracic trauma. J.Trauma 8,938(1968)

130. POWERS, S.R., R.BURDGE, R.LEATHER, V.MONACO,
J.NEWELL, S.SARDAR and E.J.SMITH: Studies of pulmonary insufficiency in non-thoracic trauma. J.Trauma 12,1(1972)
131. PRATT,P.C.: The reaction of the human lung to enriched oxygen atmosphere. Ann.N.Y. Acad.Sci.121,809(1965)
132. RANSON,H.C., D.F.ROSES and S.D.FINK: Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. Ann.Surg.178,75(1973)
133. RATNOFF,O.D.: A tangled web. The interdependence of mechanisms of blood clotting, fibrinolysis, immunity, and inflammation. In: Immunological mechanisms in blood coagulation, thrombosis and hemostasis. New development in antithrombotic therapy. F.DUCKERT, K.M.BRINKHOUS, S.HINNO, F.KOLLER, S.SHERRY and J.M.STENGLE (eds.) pp 109 (F.K.Schattauer, Stuttgart - New York 1971)
134. REGELE,H.: Veränderungen der menschlichen Lungen unter maschineller Beatmung. Beitr.path. Anat.136,165(1967)
135. REMMELE,W. und D.HARMS: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen I.Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße. Klin.Wschr.46, 352(1968)
136. REMMELE,W. und U.GOEBEL: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. V.Pathomorphologie der Schocklunge. Klin. Wschr.51,25(1973 a)
137. REMMELE,W. und H.LOEPER: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. IV.Pathomorphologie der Schockleber.Klin. Wschr.51,10(1973 b)

138. REYNOLDS, E.O.R., H.N.JACOBSEN, E.K.MOTOYAMA, Y.KIKAWA, J.M.CRAIG, M.M.ORZALES and C.D.COOK: The effect of immaturity and prenatal asphyxia in the lungs und pulmonary function of newborn lambs: the experimental production of respiratory distress. *Pediatrics* 35,382(1965)
139. REYNOLDS, E.O.R., N.R.C.ROBERTON and J.S.WIGGLES-WORTH: Hyaline membrane disease, respiratory distress, and surfactant deficiency. *Pediatrics* 42,758(1968)
140. RITTMANN, W.W. und U.F.GRUBER: Die pathophysiologischen Veränderungen der Lunge im Schock. *Langenbeck's Arch.Chir.* 329,640(1971)
141. RODEWALD, G., H.HARMS und H.POKAR: Postoperative Lungenkomplikationen. *Langenbeck's Arch. Chir.* 332,775(1972)
142. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.: Intravascular coagulation as a clinical problem: consumption-coagulopathies. In: *The microcirculation in clinical medicine*. R.WELLS (ed.) pp 253 (Academic Press, New York - London 1973)
143. RUDDERS, R.A. and G.T.HENSLEY: Bleomycin pulmonary toxicity. *Chest* 63,626(1973)
144. SACHS, L.: *Statistische Methoden* (2.Auflage, Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1972)
145. SAFAR, P., A.GRENVIK and J.SMITH: Progressive pulmonary consolidation: Review of cases and pathogenesis. *J.Trauma* 12,955(1972)
146. SAINI, S.I., W.M.DAVIS, C.M.BANERJEE and M. EL-GOHARY: Pulmonary surface activity

- and morphological changes in acute pulmonary edema. Fed. Proc. 22, 339 (1963)
147. SAID, S.I., M.E. AVERY, R.K. DAVIS, C.M. BANERJE and M. EL-GOHARY: Pulmonary surface activity in induced pulmonary edema. J. clin. Invest. 44, 458 (1965)
148. SALMON, J., P.H. LAMBERT and J. LOUIS: Pathogenesis of intravascular coagulation syndrome induced by immunological reactions. In: Immunological Mechanisms in blood coagulation, thrombosis, and hemostasis. New development in antithrombotic therapy. F. DUCKERT, K.M. BRINKHOUS, S. HINNOM, F. KOLLER, S. SHERRY and J.M. STENGLE (eds.) pp 161 (F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1971)
149. SANDRITTER, W.: Zur pathologischen Anatomie des Schocks. Klin. Wschr. 51, 1 (1973)
150. SCHÜTTERLE, G. und P. DIEKER: Zur Pathophysiologie der sog. Schockniere. In: Schock. Stoffwechseländerungen und Therapie. W.E. ZIMMERMANN und I. STAIB (Hrsg.) pp 133, (F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1970)
151. SCHULZ, H.: Die submikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge (Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1959)
152. SINAPIUS, D.: Zur Beurteilung hyaliner Membranen in den Lungen Neugeborener. Z. Kinderheilk. 84, 496 (1960)
153. SINGER, M.M., F. WRIGHT, L.K. STANLEY, B.B. ROE and W.K. HAMILTON: Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients after open-heart surgery. New Engl. J. Med. 283, 1473 (1970)

154. SLADEN, A., M.B.LAVER, H.PONTOPPIDAN: Pulmonary complication and waterretention in prolonged mechanical ventilation. New Engl.J.Med.279,448(1968)
155. SOLOWAY,H.B., Y.CASTILLO and A.M.MARTIN: Adult hyaline membrane disease: Relationsship to oxygen therapy. Ann.Surg.168,937(1968)
156. SOTO,P.J., G.O.BRUON and J.P.WYATT: Asian influenzal pneumonitis, a structural and virologic analysis. Amer.J.Med.27,18(1959)
157. STEINBEREITHNER,K., J.KRENN, R.SCHERTLER, V.VECSEI und E.BAUER: Die bronchopulmonale Infektion als Komplikation der Langzeitbeatmung. In: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. K.WIEMERS und K.L.SCHOLLER (Hrsg.) pp 52 (G.Thieme, Stuttgart 1973)
158. STRANDBERG,K.: Efflux of slow reacting substance (SRS) and prostaglandins from cat paws perfused with d-tubocurarine and n-octylamine. Acta physiol.scand.82,509(1971)
159. STROMBERG,D.D. and C.A.WIEDERHIELM: Functional aspects of the microcirculation. In: The microcirculation in clinical medicine. R.Wells(ed.) pp 33 (Academic Press, New York - London 1973)
160. SUGERMAN,H.J., D.T.DAVIDSON, S.VIBUL, M.DELIVORIA-PAPADOPOULOS, L.D.MILLER and F.A.OSKI: The basis of defective oxygen delivery from stored blood. Surg.Gyn.Obstet. 131,733(1970)
161. TAYLOR,F.B.,jr. and M.E.ABRAMS: Inhibition of clot lysis by a surface active lipoprotein from lung and inhibition of its surface activity by fibrinogen. Physiologist 7, 269(1964)

162. TAYLOR, F.B., jr and M.E.ABRAMS: Effect of surface active lipoprotein on clotting and fibrinolysis, and of fibrinogen on surface tension of surface active lipoprotein. Amer.J.Med.40,346(1966)
163. TEPLITZ, C.: The ultrastructural basis for pulmonary pathophysiology following trauma. J.Trauma 8,700(1968)
164. TRAN-DINH-DE and G.W.ANDERSON: Hyaline-line membranes associated with diseases of the newborn lungs: a review of the literature. Obstetr.Gynecol.8,1(1953)
165. UEHLINGER, E.: Die Lungen im Spannungsfeld der rheumatischen Kollagenosen. Zbl.allg. Path.117,307(1973)
166. VINAZZER, H.: Gerinnungsstörungen in der Praxis (G.Fischer, Stuttgart, 1972)
167. WANKE, M.: Morphologische und gerinnungsanalytische Untersuchungen zum postpankreatischen Schock. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie, pp 111 (F.K.Schattauer, Stuttgart, 1969)
168. WARREN, S. and D.Gates: Radiation pneumonitis, experimental and pathological observations. Arch.Path.30, 440(1940)
169. WEBER, H.W.: Über Pneumonien mit hyaliner bandförmiger Auskleidung der Lungenalveolen. Frankf.Z.Path.64,357(1953)
170. WEIBEL, E.R.: Toxische Auswirkungen erhöhter Sauerstoffspannung auf die Lunge. In: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. K.WIEMERS und K.L.SCHOLLER(Hrsg.) pp 214 (G.Thieme, Stuttgart 1973)

171. WEISSER, K.: Das idiopathische Atemnotsyndrom des Frühgeborenen. *Anaesthesist* 19, 101(1970)
172. WEST, J.B. and F.L.MATTHEWS: Stresses, strains and surface pressures in the lung caused by its weight. *J.Appl.Physiol.* 32, 332(1972)
173. WHITCOMB, M.E.: Drug-induced lung disease. *Chest* 63, 418(1973)
174. WIEMERS, K.: Eröffnungsvortrag. In: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. K.WIEMERS und K.L.SCHOLLER (Hrsg.) pp 1 (G.Thieme, Stuttgart 1973)
175. WIEMERS, K. und K.L.SCHOLLER (Hrsg.): Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung (G. Thieme, Stuttgart 1973)
176. WILSON, J.W.: Treatment or prevention of pulmonary cellular damage with corticosteroids. *Surg.Gynec.Obstetr.* 134, 675(1972)
177. WINTER, P.M. and G.SMITH: The toxicity of oxygen. *Anesthesiology* 37, 210(1972)
178. WOOD, S., jr: Neoplasia and the microcirculation. In: The microcirculation in clinical medicine. R.Wells (ed.) pp 275 (Academic Press, New York - London 1973)
179. WYLIÓIL, P. und H.J.WEHRMANN: Schnellanzeigende Sauerstoffmessung während assistierender Beatmung mit dem Bird- und -Bennett-Respirator. *Respiration* 28, 280(1971)
180. ZIMMERMANN, W.E., W.VOGEL, C.MITTERMAYER, F.WALTER, E.KUNER, H.SCHÄFER, H.BIRZLE, J.NETENJACOB, M.HIRSCHAUER und D.BÖTTCHER: Gasaustausch- und metabolische Störungen

gen beim traumatisch-hämorrhagischen und septischen Schock und ihre therapeutische Beeinflussung. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 5. Proteinaseninhibition in der Schocktherapie. W.BRENDEL und G.L.HABERLAND (Hrsg.) pp 147 (F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1972)

181. ZIMMERMANN, W.E., Ch. MITTERMAYER, W. VOGEL, H. BIRZLE, M. HIRSCHAUER und D. BÖTTCHER: Die Auswirkungen der pulmonalen Fettembolie auf die Lungenfunktion. In: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. K. WIEMERS und K.L. SCHOLLER (Hrsg.) pp 265 (G. Thieme, Stuttgart 1973)

Die vorliegende Arbeit wurde am Pathologischen Institut des Klinikum Westend der Freien Universität Berlin in den Jahren 1972 bis 1974 angefertigt.

Herrn Ass.-Prof.Dr.R.Rafii danke ich für die Überlassung des Themas und sein förderndes Interesse.

Herrn Prof.Dr.F.Niedobitek und Herrn Prof.Dr.Dr.G.Fuchs verdanke ich wertvolle Ratschläge.

Frau R.Schacks und Fräulein A.Popp danke ich für die ausdauernde Unterstützung bei der Herstellung der histologischen Präparate. Außerdem gilt mein Dank Herrn G.Heinze für die fotografische Dokumentation und den Herren Sektionsassistenten H.Sonntag, H.Knobel und S.Wagner für zahlreiche sektionstechnische Hilfestellungen.

LEBENS LAUF

Am 20.2.1942 wurde ich, Stefan Kette, in Hirschberg im Riesengebirge als drittes Kind des Bankkaufmanns Fritz Kette und seiner Frau Ursula, geb. Forchmann, geboren. Von 1949 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Garmisch-Partenkirchen und Bad Homburg v.d.Höhe.

Nach Besuch des neusprachlichen Zweiges der Kaiserin-Friedrich-Schule in Bad Homburg v.d.Höhe machte ich 1962 die Reifeprüfung. Danach begann ich eine Lehre bei der Dresdner Bank in Frankfurt am Main, die ich nach einem halben Jahr abbrach.

Zum WS 1962/63 immatrikulierte ich mich an der Phillips-Universität in Marburg a.d.Lahn für das Studienfach Humanmedizin. Im WS 1966/67 legte ich dort nach einer krankheitsbedingten Unterbrechung die ärztliche Vorprüfung ab. Vom zweiten klinischen Semester an studierte ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main, wo ich 1970 die ärztliche Prüfung bestand.

In den Jahren 1970 und 1971 leistete ich die Medizinalassistentenzeit ab, davon fünf Monate im Pathologischen Institut des Krankenhauses Nordwest in Frankfurt am Main, vier Monate in der Inneren Abteilung des Bürgernospitals in Berlin-Charlottenburg, vier Monate in der Chirurgischen Abteilung des Jüdischen Krankenhauses in Berlin-Weißing und einen Monat in der Medizinischen Klinik des Klinikums Vestend der Freien Universität Berlin.

Von Februar 1972 bis März 1974 arbeitete ich als wissenschaftlicher Assistent jeweils ein Jahr am Pathologischen Institut des Klinikums Vestend und am Institut für Anesthesiologie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin.

Seit dem 1.4.1974 befinde ich mich in der Weiterbildung zum Facharzt für Pädiatrie an der Kinderklinik des Zentralkrankenhauses "Links der Weser" in Bremen.

